

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004年1月8日 (08.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/002973 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 301/26, 303/36, 327/10

8688 兵庫県 高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社内 Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/007695

(22) 国際出願日: 2003年6月17日 (17.06.2003)

(74) 共通の代表者: 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION); 〒530-8288 大阪府 大阪市北区 中之島3丁目2-4 Osaka (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2002-189796 2002年6月28日 (28.06.2002) JP

特願2002-306444

2002年10月22日 (22.10.2002) JP

特願2002-306445

2002年10月22日 (22.10.2002) JP

特願2002-362343

2002年12月13日 (13.12.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒530-8288 大阪府 大阪市北区 中之島3丁目2-4 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 眞戸原 久美 (MATOHARA, Kumi) [JP/JP]; 〒676-8688 兵庫県 高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社内 Hyogo (JP). 長嶋 伸夫 (NAGASHIMA, Nobuo) [JP/JP]; 〒676-

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 1-SUBSTITUTED AMINO-2,3-EPOXYPROPANES, INTERMEDIATES FOR THE SYNTHESIS THEREOF AND PROCESS FOR PREPARATION OF THE INTERMEDIATES

(54) 発明の名称: 光学活性1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法並びにその合成中間体およびそれらの製造方法

(57) Abstract: The invention provides a process by which optically active 1-substituted amino-2,3-epoxypropanes useful as intermediates in the production of agricultural chemicals, drugs and so on can be efficiently produced with industrial advantage from optically active 1-substituted amino-2,3-propanediols, and intermediates useful in the process, specifically, a process which comprises reacting an optically active 1-substituted amino-2,3-propanediol (1) with an ortho-acid ester (2), thionyl chloride (3), or the like to form an optically active cyclic compound (4), reacting the compound (4) with a ring-opening reagent capable of introducing a halogen atom (X) to form a halogen compound (5), and finally subjecting the compound (5) to ring closure with a base to form an optically active 1-substituted amino-2,3-epoxypropane (6).

(57) 要約: 光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを原料とし、農薬、医薬品等の製造中間体として有用な光学活性1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンを、効率的かつ工業的に有利に製造する製法及び有用な中間体を提供する。具体的には光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオール(1)を、オルト酸エステル類等(2)又は塩化チオニル等(3)と反応させ、環状光学活性化合物(4)を製造し、次いでハロゲン原子Xを導入する能力を有する開環反応試剤を作用させハロゲン原子を有する化合物(5)を製造し、最後に塩基による閉環反応により光学活性1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパン(6)を製造する。

## 明細書

光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法並びにその合成中間体およびそれらの製造方法

## 5 技術分野

本発明は、農薬、医薬品等の製造中間体として有用な、光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法並びにその合成中間体およびそれらの製造方法に関する。光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンは、例えば、HIVプロテアーゼインヒビター [ジャーナル・オブ・ザ・メディシナル  
10 ・ケミストリー (Journal of the Medicinal Chemistry)、37巻、22号、3707 (1994)] の中間体やオキサゾリジノン骨格を有する抗菌剤 (国際公開第02/32857号パンフレット) の中間体等として極めて有用である。

## 15 背景技術

光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法としては以下の方法が知られている。

(1) 光学活性グリシドールとアンモニアとの反応により得られるアミノプロパンジオールのアミノ基を保護し、続いて1, 2-ジオールの一級水酸基を選択的にトシル化した後、閉環して製造する方法 [例えば、ジャーナル・オブ・ザ・メ  
20 ディシナル・ケミストリー (Journal of the Medicinal Chemistry)、37巻、22号、3707 (1994) または国際公開第93/1174号パンフレット参照。]。

(2) アジ化トリメチルシリルを触媒量の光学活性Cr(III)錯体の共存下、ラセ  
25 ミ体エピクロロヒドリンと反応させて光学分割することにより得られる光学活性1-アジド-3-クロロ-2-プロパノールを還元、アセチル化した後、閉環して製造する方法 [例えば、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、37巻、44号、7939 (1996) 参照。]。

(3) 光学活性 3-ヒドロキシブチロラク톤を開環、アセトニド化、加水分解してブタン酸誘導体とし、続いてクルティウス転位反応、脱アセトニド化反応および閉環反応等を行って製造する方法（例えば、国際公開第 99/52855 号パンフレット参照。）。

- 5 (4) 光学活性 1-アミノ-3-クロロ-2-プロパノール塩酸塩のアミノ基を保護し、閉環反応を行って製造する方法（例えば、国際公開第 02/32857 号パンフレット参照。）。

しかしながら、これらの方法は次のような問題点を有している。

- 10 (1) の方法においては、一般に 1, 2-ジオールの一級水酸基選択的トシル化における位置選択性が完全ではなく、二級水酸基のみがトシル化されたものや両水酸基がトシル化されたもの等が副生し、製造されるアミノエポキシプロパン誘導体の収量および光学純度の低下が問題となる。

- 15 (2) の方法においては、本法が基本的に光学分割であるため、目的生成物の収率が良好ではなく、かつ、数種の副生物生成も認められているため、目的生成物とこれらの効率的分離の点で問題がある。また、危険性の高いアジド誘導体を製造途上で生成させている点も工業的には問題である。

(3) の方法においては、製造工程数が多く、かつ、製造途上で危険性の高いアシルアジド誘導体を利用していることから、工業的に有利な製造方法であるとはいえない。

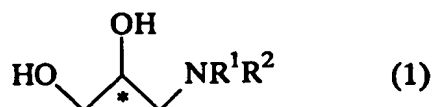
- 20 (4) の方法においては、原料の光学活性 1-アミノ-3-クロロ-2-プロパノール塩酸塩の合成が多段階である点が問題である。

以上のように、光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの従来製造方法にはいずれも問題点が存在しており、経済性の高い工業的製造方法としては、解決すべき課題を有している。

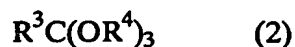
- 25 本発明は、上記現状に鑑み、効率的かつ経済的であり、工業的に好適に実施することができる光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法を提供することを目的とするものである。

## 発明の開示

第一の本発明は、一般式（１）：

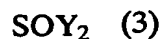


（式中、\*は不斉炭素原子を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ はそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、アシル系もしくはアロイル系のアミノ保護基、または $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ が一緒になってイミド系のアミノ保護基を表す。）で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、一般式（２）：



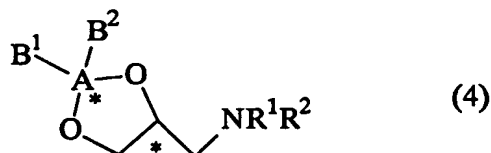
（式中、 $\text{R}^3$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数6～10のアリール基または置換されていてもよい炭素数7～10のアラルキル基を表し、 $\text{R}^4$ は炭素数1～6のアルキル基を表す。）

10 で表される化合物、あるいは一般式（３）：



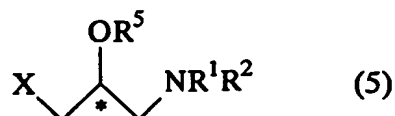
（式中、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を表す。）

で表される化合物と反応させ、一般式（４）：



〔式中、\*は不斉炭素原子または不斉硫黄原子を表し、Aは炭素原子または硫黄原子を表し、 $\text{B}^1$ は基 $\text{R}^3$ （ $\text{R}^3$ は前記と同一の意味を表す。）を、 $\text{B}^2$ は基 $\text{OR}^4$ （ $\text{R}^4$ は前記と同一の意味を表す。）を表すか、もしくは $\text{B}^1$ 、 $\text{B}^2$ が一緒になって酸素原子を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は前記と同一の意味を表す。〕

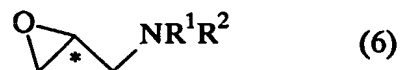
で表される光学活性化合物を製造し、続いて開環させることにより、一般式（５）：



[式中、\*は不斉炭素原子を表し、Xはハロゲン原子を表し、 $\text{R}^5$ は基 $\text{COR}^3$  ( $\text{R}^3$ は前記と同一の意味を表す。) または水素原子を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は前記と同一の意味を表す。]

で表される光学活性化合物を製造し、さらに塩基の存在下に閉環させることより

なる、一般式(6)：



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法である。

また、第二の本発明は、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、一般式(2)で表される化合物、あるいは一般式(3)で表される化合物と反応させることよりなる、光学活性化合物(4)の製造方法である。

また、第三の本発明は、光学活性化合物(4)である。

また、第四の本発明は、一般式(4)で表される光学活性化合物を開環させることからなる、光学活性化合物(5)の製造方法である。

さらに、第五の本発明は、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、一般式(2)で表される化合物、あるいは一般式(3)で表される化合物と反応させ、光学活性化合物(4)を製造し、続いて開環させることよりなる、光学活性化合物(5)の製造方法でもある。

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明は、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを一般式(4)で表される光学活性化合物へ変換する工程、光学活性化合物(4)を開環して一般式(5)で表される光学活性化合物へ変換する工程

、および光学活性化合物（５）を閉環して一般式（６）で表される光学活性１－置換アミノ－２，３－エポキシプロパンへ変換する工程、の三工程からなっているが、以下、各工程ごとに説明する。

第一工程では出発原料である一般式（１）で表される光学活性１－置換アミノ－２，３－プロパンジオールを光学活性化合物（４）へ変換するが、まず、出発原料化合物（１）について説明する。

化合物（１）、即ち、光学活性１－置換アミノ－２，３－プロパンジオールは、公知の方法に準じて、例えば光学活性１－クロロ－２，３－プロパンジオールを、塩化アンモニウムが存在下、アンモニア水と反応させることにより、光学活性１－アミノ－２，３－プロパンジオールに変換し（特開平３－４１０５６）、引き続きアミノ基を保護する方法、または光学活性グリセロールをアセトニド保護体に変換し、光延反応により１－アミノ－２，３－プロパンジオールのフタルイミド保護体へと誘導する方法（テトラヘドロン・アシンメトリー（Tetrahedron Asymmetry）、７巻、８号、２４１１（１９９６））等により製造することができる。

上記のアミノ基の保護反応は、例えば、Green, T. W., Wuts, P. G. M著、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス 第三版(Protective Groups In Organic Synthesis Third Edition), John Wiley & Sons, 494頁から572頁に記載されている方法により行うことができる。

また、光学活性１－クロロ－２，３－プロパンジオールはその立体配置が（Ｒ）または（Ｓ）のいずれのものをも用いることができ、従って、上記により製造される一般式（１）で表される光学活性１－置換アミノ－２，３－プロパンジオールにおける立体配置も（Ｒ）または（Ｓ）のいずれかとなり、両立体配置の一般式（１）で表される光学活性１－置換アミノ－２，３－プロパンジオールが本発明の対象として含まれる。

一般式（１）で表される光学活性１－置換アミノ－２，３－プロパンジオールにおいて、 $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、ア

シル系もしくはアロイル系のアミノ保護基、または $R^1$ 、 $R^2$ が一緒になってイミド系のアミノ保護基を表す。

カルバメート系のアミノ保護基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 $n$ -プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、2-クロロエトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、ビス- (4-メトキシフェニル) メトキシカルボニル基、フェナシルオキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-トリフェニルシリルエトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-プロモベンジルオキシカルボニル基、2-クロロベンジルオキシカルボニル基、3-クロロベンジルオキシカルボニル基、3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロ-4, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基が例示される。

アシル系のアミノ保護基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、2-クロロアセチル基、2-ブロモアセチル基、2-ヨードアセチル基、2, 2-ジクロロアセチル基が例示される。

アロイル系のアミノ保護基としては、ベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾイル基、3-アセトキシ-2-メチルベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、ナフチルカルボニル基が例示される。

イミド系のアミノ保護基としては、フタロイル基、テトラクロロフタロイル基

、4-ニトロフタロイル基等が挙げられる。

保護基導入剤の工業的入手性や経済性等から、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、フタロイル基であり、より好ましくは

5 *t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基またはフタロイル基である。

次に、化合物(1)の光学活性化合物(4)への変換について説明する。

化合物(1)は、本発明での目的化合物である、一般式(6)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンを製造するために好ましい、中

10 間化合物である光学活性化合物(4)に変換される。

本変換反応は、例えば化合物(1)と一般式(2)で表される化合物、あるいは一般式(3)で表される化合物との反応により行われる。

以下、化合物(2)を使用する場合と化合物(3)を使用する場合に分けて、各々の変換について説明する。

15 化合物(2)を使用する場合、一般式(2)で表される化合物において、 $R^3$ は水素原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数6~10のアリール基または置換されていてもよい炭素数7~10のアラルキル基を表し、これらの基は、直鎖状、分岐状または環状のいずれであってもよい。

このようなものとしては、特に限定されないが、例えば、炭素数1~6のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基等；

炭素数6~10のアリール基としては、フェニル基、4-メチルフェニル基、2,4,6-トリメチルフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等；

25 置換されていてもよい炭素数7~10のアラルキル基としては、ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、1-(4-メトキシフェニル)エチル基等が挙げられる。

化合物(2)の入手性の容易さ等から、好ましくは水素原子、メチル基、エチ



ル基、*n*-プロピル基、フェニル基である。

また、一般式(2)で表される化合物において、 $R^4$ は炭素数1~6のアルキル基を表し、これらの基は、直鎖状、分岐状または環状のいずれであってもよい。

5      このようなものとしては、特に限定されないが、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。化合物(2)の入手性の容易さ等から、好ましくはメチル基、エチル基である。

10      従って、一般式(2)で表される化合物として特に好ましいものは、オルト蟻酸エステル、オルト酢酸エステル、オルトプロピオン酸エステル、オルト酪酸エステル、オルト安息香酸エステルであり、さらに具体的には、オルト蟻酸トリメチル、オルト蟻酸トリエチル、オルト酢酸トリメチル、オルト酢酸トリエチル、  
15      オルトプロピオン酸トリメチル、オルトプロピオン酸トリエチル、オルト酪酸トリメチル、オルト酪酸トリエチル、オルト安息香酸トリメチル、オルト安息香酸トリエチルである。

上述した一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールと一般式(2)で表される化合物との反応により製造される、一般式(4)で表される光学活性化合物中のAは炭素原子を表し、 $B^1$ は基 $R^3$ を、 $B^2$ は  
20      基 $OR^4$ を表し、 $R^3$ および $R^4$ に関しては、既に上記で説明したとおりである。  
また、 $R^1$ 、 $R^2$ に関しても、上記で説明したとおりであるが、後述する光学活性化合物(5)を好収率で得るためには、 $R^1$ 、 $R^2$ のうちのひとつが水素原子であり、他のひとつはカルバメート系のアミノ保護基であることが特に好ましい。尚、 $R^1$ 、 $R^2$ のうちのひとつが水素原子であり、他のひとつはカルバメート系のア  
25      ミノ保護基である場合、光学活性化合物(4)は新規化合物である。また、光学活性化合物(4)が化合物(1)と化合物(2)との反応により生成する際に、新たに不斉炭素原子がひとつ生成するが、この際の立体選択性は一般に乏しく、従って、(R)または(S)の各立体配置を有した両不斉炭素原子がどちらか一

方にあまり偏ることなく生成する。即ち、光学的に純粋な（R）または（S）の一般式（1）で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールを使用した場合には、ほぼ同量の二種のジアステレオマー混合物が、また、光学的に純粋ではない（R）または（S）の一般式（1）で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールを使用した場合には、一般式（1）で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールの光学純度を反映した形で、四種のジアステレオマー混合物が生成することになるが、これらのいずれの場合もが本発明の対象として含まれる。

上記の一般式（4）で表される光学活性化合物を製造する反応は酸触媒の存在下に行われ、用いる酸触媒としては特に限定されないが、プロトン酸、プロトン酸とアミンとの塩、ルイス酸等を好適に使用することができる。プロトン酸の例としては、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、硫酸、リン酸、過塩素酸、ホウフッ化水素酸等の無機酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、樟脳スルホン酸、クロロスルホン酸等の有機または無機スルホン酸、蟻酸、酢酸、酪酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、プロモ酢酸、ジプロモ酢酸、トリフルオロ酢酸、グリコール酸、シュウ酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸等の有機カルボン酸等を挙げることができる。プロトン酸とアミンとの塩としては、ハロゲン化水素、スルホン酸等の強いプロトン酸とアミンとの塩が好ましく、アミンとしては脂肪族の一級アミン、二級アミン、三級アミンのほか、アンモニア、複素環アミン等が含まれる。

上記のようなものの例として、塩化アンモニウム、臭化アンモニウム、硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、ピリジン-p-トルエンスルホン酸塩、キノリン-p-トルエンスルホン酸塩、トリエチルアミン-硫酸塩、トリエチルアミン-塩酸塩、ピリジン-塩酸塩、イミダゾール-塩酸塩、メチルアミン-硫酸塩、ジメチルアミン-硫酸塩、ピリジン-硫酸塩、ルチジン-硫酸塩、コリジン-硫酸塩、ピリジン-トリフルオロメタンスルホン酸塩、ピリジン-トリフルオロ酢酸塩、ピリジン-トリクロロ酢酸塩等が挙げられる。これらのものはあらかじめ

塩となっているものを使用してもよいし、反応系内で該プロトン酸と該アミンを混合することにより調製して使用してもよい。ルイス酸の例としては、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、三フッ化ホウ素-エーテル錯体、塩化第二錫、塩化第二鉄、四塩化チタン等が挙げられる。また、  
5    ダウエックス 50 等の陽イオン交換樹脂やシリカゲル、ポリリン酸、五酸化リン等の固体状の酸を触媒として使用することもできる。上記のうち、特に好ましくは、酢酸、p-トルエンスルホン酸、ピリジン-p-トルエンスルホン酸塩、トリエチルアミン-硫酸塩、塩化亜鉛または臭化亜鉛が使用される。

用いる酸の使用量としては、特に制限されないが、通常、一般式(1)で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールに対して下限は 0. 0  
10    1 mol % であり、上限は 100 mol % で実施することができる。反応速度や経済性の面から好ましい下限は 0. 1 mol %、好ましい上限は 10 mol % である。

また、一般式(1)で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールに対する化合物(2)の使用量は通常は過剰量を使用し、下限は 100 m  
15    ol % であり、上限は 500 mol % であるが、反応速度や経済性の面から、好ましい下限は 105 mol %、好ましい上限は 300 mol % である。

また、上記反応では通常溶媒が使用され、使用される溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族あるいは脂環式炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル t-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、  
20    四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒等が挙げられ、上記溶媒の 2 種類以上を混合して使用してもよい。好ましくはトルエン、塩化メチレンが多用される。

上記溶媒の使用量は特に制限されるものではないが、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールに対して下限は1ml/gの量であり、上限は100ml/gでの量ある。反応の操作性や経済性を考慮すれば、好ましい下限は2ml/gの量であり、好ましい上限は30ml/gの量である。

反応温度は用いる溶媒の種類や酸触媒の種類によっても異なるが、通常は反応溶媒の凝固点から沸点までの範囲の任意の温度を選択することができる。一般的には下限は-20℃であり、上限は150℃である。好ましい下限は0℃であり、好ましい上限は115℃である。

10 反応時間は用いる化合物(2)の種類や酸触媒の種類、反応溶媒および反応温度により異なるが、通常0.5~82時間程度である。

また、反応の進行度合いは通常の分析手段、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用した反応液の経時的分析により確かめることができ、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールの消失を以って反応の終点を知ることができる。

上記反応の後処理方法としては、特に限定されないが、反応後、例えば、アンモニア水や水を反応液に添加して反応を停止させ、酢酸エチル、トルエン、ベンゼン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等の適切な有機溶媒で目的生成物を抽出し、抽出層の水や飽和食塩水等による洗浄、溶媒の濃縮等の操作を経て目的生成物の単離を行うことができる。また、反応液から反応溶媒を減圧留去するだけで目的生成物を濃縮物として単離してもよいし、さらには、反応溶媒を一部濃縮留去させることにより、目的生成物を含む反応溶媒での溶液として次の工程に使用してもよい。また、必要であれば、例えば、カラムクロマトグラフィーによる分離、精製を行ってもよい。

25 次に、化合物(3)を使用する場合であるが、一般式(3)で表される化合物において、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を表し、例えば、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、

イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等が挙げられる。化合物（３）の入手性の容易さ等から、ハロゲン原子として好ましくは塩素原子または臭素原子であり、低級アルコキシ基として好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基である。

- 5       したがって、一般式（３）で表される化合物としては、フッ化チオニル、塩化チオニル、臭化チオニル、ヨウ化チオニル、亜硫酸ジメチル、亜硫酸ジエチル、亜硫酸ジ*n*-プロピル、亜硫酸ジイソプロピル、亜硫酸ジ*n*-ブチル、亜硫酸ジ*sec*-ブチル、亜硫酸ジ*t*-ブチルが挙げられ、特に好ましくは、塩化チオニル、臭化チオニル、亜硫酸ジメチル、亜硫酸ジエチル、亜硫酸ジ*n*-プロピル、  
10       亜硫酸ジイソプロピルである。

- 上述した一般式（１）で表される光学活性１-置換アミノ-２，３-プロパンジオールと一般式（３）で表される化合物との反応により製造される、一般式（４）で表される光学活性化合物中のAは硫黄原子を表し、また、 $B^1$ 、 $B^2$ は一緒になって酸素原子を表す。また、 $R^1$ 、 $R^2$ に関しては、上記で説明したとおりで  
15       あり、 $R^1$ 、 $R^2$ がそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、アシル系もしくはアロイル系のアミノ保護基である場合は、光学活性化合物（４）は新規化合物である。

- 新規化合物である光学活性化合物（４）は、例えばHIVプロテアーゼインヒビター [ジャーナル・オブ・ザ・メディシナル・ケミストリー (Journal  
20       of the Medicinal Chemistry)、37巻、22号、3707 (1994)] の中間体やオキサゾリジノン骨格を有する抗菌剤（国際公開第02/32857号パンフレット）の中間体等を製造する場合、極めて重要な中間体である。また、新規化合物である光学活性化合物（４）の製造により、一般式（６）で表される光学活性１-置換アミノ-２，３-エポキシプロパン  
25       を効率的かつ工業的に有利に製造することができる。

      また、光学活性化合物（４）が化合物（１）と化合物（３）との反応により生成する際に、新たに不斉硫黄原子がひとつ生成するが、この際の立体選択性は一般に乏しく、従って、（R）または（S）の各立体配置を有した両不斉硫黄原子

がどちらか一方にあまり偏ることなく生成する。即ち、光学的に純粋な(R)または(S)の一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールを使用した場合には、ほぼ同量の二種のジアステレオマー混合物が、また、光学的に純粋ではない(R)または(S)の一般式(1)で表される光学

5 活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールを使用した場合には、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールの光学純度を反映した形で、四種のジアステレオマー混合物が生成することになるが、これらのいずれの場合もが本発明の対象として含まれる。

一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオール

10 に対する化合物(3)の使用量は通常は過剰量を使用し、下限は100mol%であり、上限は1000mol%であるが、反応速度や経済性の面から、好ましい下限は105mol%、好ましい上限は300mol%である。

また、上記反応では通常溶媒が使用され、使用される溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば、ヘプタン、ヘキサン、シクロ

15 ヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族あるいは脂環式炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、1

20 , 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等が挙げられ、上記溶媒の2種類以上を混合して使用してもよい。好ましくはトルエン、塩化メチレンが多用される。また、溶媒を使用しない無溶媒反応として上

25 記反応を行うことも可能である。

上記溶媒の使用量は特に制限されるものではないが、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールに対して下限は1ml/gの量であり、上限は100ml/gの量ある。反応の操作性や経済性を考慮すれ

ば、好ましい下限は2 ml/gの量であり、好ましい上限は30 ml/gの量である。

Yがハロゲン原子の場合、反応で生成するハロゲン化水素の中和のために、例えばアミン等を添加してもよいが、添加しなくとも上記反応を行うことも可能である。特に一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールに発生するハロゲン化水素に対して弱い官能基が存在する場合には、アミン等の添加が好ましい。アミンを添加する場合のアミンとしては特に限定されないが、好ましくはトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等の第三級アミン、ピリジンである。

10 上記アミンの添加量は一般式(1)で表される化合物に対して、下限は200 mol%であり、上限は2000 mol%である。経済性を考慮すれば、好ましい下限は200 mol%であり、好ましい上限は600 mol%である。

Yが低級アルコキシ基の場合、必要に応じて酸触媒または塩基触媒を添加してもよい。酸触媒としては、例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、樟脳スルホン酸等の有機スルホン酸が挙げられる。塩基としてはリチウム-t-ブトキシド、ナトリウム-t-ブトキシドが挙げられる。

20 上記触媒の添加量は、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールに対して、酸触媒の場合、下限は1 mol%であり、上限は50 mol%であり、好ましい下限は1 mol%であり、好ましい上限は25 mol%である。塩基触媒の場合、下限は1 mol%、上限は50 mol%であり、好ましい下限は1 mol%であり、好ましい上限は10 mol%である。

25 また、Yが低級アルコキシ基の場合、反応の進行と共にアルコキシ基に対応して生成するアルコールを必要に応じて留去し、反応の平衡を生成物側に偏らせるようにするのが好ましい。

反応温度は用いる溶媒の種類や酸触媒の種類によっても異なるが、通常は反応溶媒の凝固点から沸点までの範囲の任意の温度を選択することができる。一般的には下限は0℃であり、上限は150℃である。好ましい下限は0℃であり、好

ましい上限は50℃である。

反応時間は用いる一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールおよび化合物(3)の種類あるいは反応溶媒および反応温度により異なるが、通常0.5~24時間程度である。

- 5      また、反応の進行度合いは通常の分析手段、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用した反応液の経時的分析により確かめることができ、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールの消失を以って反応の終点を知ることができる。

- 10      上記反応の後処理方法としては、特に限定されないが、反応後、例えば、水を反応液に添加して反応を停止させ、酢酸エチル、トルエン、ベンゼン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等の適切な有機溶媒で目的生成物を抽出し、抽出層の水、希塩酸水溶液または飽和食塩水等による洗浄、溶媒の濃縮等の操作を経て目的生成物の単離を行うことができる。また、反応液から反応溶媒を減圧留去するだけで目的生成物を濃縮物として単離してもよい。また、必要であれば、例えば、  
15      カラムクロマトグラフィーによる分離、精製を行ってもよい。

次に、第二工程について説明する。

- 本工程では、上記のようにして得られた、一般式(4)で表される光学活性化合物が、開環により、一般式(5)で表される光学活性化合物へと変換される。  
20      化合物(4)が、一般式(1)で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-プロパンジオールと一般式(2)で表される化合物との反応により得られた場合と、一般式(3)で表される化合物との反応により得られた場合では、実施される開環反応が異なるため、各々の場合に分けて、以下に説明する。

- 25      まず、化合物(4)が化合物(1)と化合物(2)との反応により得られる場合であるが、この場合、化合物(4)の開環により得られる光学活性化合物(5)において、Xはハロゲン原子を表し、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくは塩素原子、臭素原子である。R<sup>5</sup>は基C(=O)R<sup>3</sup>を表し、R<sup>3</sup>については、既に上記で説明したとおりである。また、R<sup>1</sup>、



$R^2$ に関しても、上記で説明したとおりであるが、光学活性化合物（5）を好収率で得るためには、 $R^1$ 、 $R^2$ のうちのひとつが水素原子であり、他のひとつはカルバメート系のアミノ保護基であることが特に好ましい。尚、 $R^1$ 、 $R^2$ のうちのひとつが水素原子であり、他のひとつはカルバメート系のアミノ保護基であり、  
5  $R^3$ が水素原子または炭素数6～10のアリール基である場合、光学活性化合物（5）は新規化合物である。

一般式（5）で表される光学活性化合物はひとつの不斉炭素原子を有するが、その立体配置は一般式（4）で表される光学活性化合物の対応する不斉炭素原子の立体配置に由来しており、本工程の開環反応に際して、該不斉炭素原子が反応  
10 に関与することはないため、一般式（4）で表される光学活性化合物の対応する不斉炭素原子の立体配置が変化することなく、一般式（5）で表される光学活性化合物の不斉炭素原子の立体配置に引き継がれるものである。

本工程の開環反応に使用される試剤としては、一般式（4）で表される光学活性化合物に置換反応を起こしてハロゲン原子Xを導入する能力を有するものが用  
15 いられ、例えば、塩化トリメチルシリル、臭化トリメチルシリル、ヨウ化トリメチルシリル、塩化アセチル、臭化アセチル、ヨウ化アセチル、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化トリチル、塩化水素、臭化水素－酢酸溶液、ジエチルアミノサルファートリフルオライド（DAST）等が挙げられる。好ましくは、塩化トリメチルシリル、塩化アセチル、塩化チオニル、塩化スルフリル、五塩化リン、オキシ  
20 塩化リン、臭化水素－酢酸溶液である。

また、一般式（4）で表される光学活性化合物および／または一般式（5）で表される光学活性化合物が酸に敏感な化合物である場合、例えば、トリエチルアミン等の塩基を上限で10mol%添加して、該開環反応に際しての一般式（4）  
25 で表される光学活性化合物および／または一般式（5）で表される光学活性化合物の分解を抑制しながら、反応が収率よく進行するように反応を実施することができる。また、反応速度が遅い場合、例えば、塩化亜鉛、臭化亜鉛、臭化錫等のルイス酸やヨウ化ナトリウム等を添加することにより、反応速度を向上させる

ことができる場合がある。

上記開環反応試剤の使用量は、一般式（４）で表される光学活性化合物に対して下限は100mol%、上限は500mol%である。好ましい下限は110mol%であり、好ましい上限は150mol%である。

5      また、上記反応では通常、溶媒が使用され、使用される溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族あるいは脂環式炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルｔ-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒等が挙げられ、上記溶媒の2種類以上を混合して使用してもよい。尚、本工程で使用される反応溶媒は前工程での一般式（４）で表される光学活性化合物の製造時に使用された溶媒をそのまま流用することもできるし、新たに別の溶媒を選択することもできるが、プロセスの効率性や経済性から一般式（４）で表される光学活性化合物の製造時に使用された溶媒をそのまま流用することが好ましいのは言うまでもない。

10      上記例示溶媒のうち、好ましくはトルエン、塩化メチレンが多用される。

20      上記溶媒の使用量は特に制限されるものではないが、一般式（４）で表される光学活性化合物に対して下限は1ml/gの量であり、上限は100ml/gの量である。反応の操作性や経済性を考慮すれば、好ましい下限は2ml/gの量であり、好ましい上限は20ml/gの量である。

25      反応温度は用いる溶媒の種類や用いる一般式（４）で表される光学活性化合物の種類によっても異なるが、通常は反応溶媒の凝固点から沸点までの範囲の任意の温度を選択することができる。一般的には下限は-20℃であり、上限は150℃である。好ましい下限は0℃であり、好ましい上限は115℃である。

反応時間は用いる一般式（４）で表される光学活性化合物の種類や反応溶媒お

よび反応温度により異なるが、通常0.5～72時間程度である。

また、反応の進行度合いは通常の分析手段、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用した反応液の経時的分析により確かめることができ、一般式（4）で表される光学活性化合物の消失を以って反応の終点を知ることができる。

上記反応の後処理方法としては、特に限定されないが、反応後、例えば必要に応じて反応液を冷却しながら飽和重曹水を添加して反応を停止させ、酢酸エチル、トルエン、ベンゼン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等の適切な有機溶媒で目的生成物を抽出し、抽出層の水や飽和食塩水等による洗浄、溶媒の濃縮等の操作を経て、目的生成物の単離を行うことができる。また、反応液から反応溶媒を減圧留去するだけで目的生成物を濃縮物として単離してもよいし、さらには、反応溶媒を一部濃縮留去させることにより、目的生成物を含む反応溶媒での溶液として次工程に使用してもよい。また、必要であれば、カラムクロマトグラフィーによる分離、精製を行ってもよい。

次に、化合物（4）が化合物（1）と化合物（3）との反応により得られる場合であるが、この場合、化合物（4）の開環により得られる光学活性化合物（5）において、Xはハロゲン原子を表し、既に説明したとおりである。また、R<sup>5</sup>は水素原子を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>に関しても、上記で説明したとおりである。

一般式（5）で表される光学活性化合物はひとつの不斉炭素原子を有するが、その立体配置は一般式（4）で表される光学活性化合物の対応する不斉炭素原子の立体配置に由来しており、先に述べた場合と同様、本工程の開環反応に際して、該不斉炭素原子が反応に関与することはないため、一般式（4）で表される光学活性化合物の対応する不斉炭素原子の立体配置が変化することなく、一般式（5）で表される光学活性化合物の不斉炭素原子の立体配置に引き継がれるものである。

本工程の開環反応に使用される試剤としては、一般式（4）で表される光学活性化合物に置換反応を起こしてハロゲン原子Xを導入する能力を有するものが用いられ、例えば、フッ化リチウム、塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウ

ム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウムが挙げられる。好ましくは、塩化リチウム、臭化リチウム、臭化ナトリウムである。

上記開環反応試剤の使用量は、一般式(4)で表される光学活性化合物に対して下限は100mol%、上限は1500mol%である。好ましい下限は150mol%であり、好ましい上限は600mol%である。

また、上記反応では通常溶媒が使用され、使用される溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtertブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、上記溶媒の2種類以上を混合して使用してもよい。好ましくはアセトン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒が多用される。

上記溶媒の使用量は特に制限されるものではないが、一般式(4)で表される光学活性化合物に対して下限は1ml/gの量であり、上限は100ml/gの量である。反応の操作性や経済性を考慮すれば、好ましい下限は2ml/gの量であり、好ましい上限は20ml/gの量である。

反応温度は用いる溶媒の種類や用いる一般式(4)で表される光学活性化合物の種類によっても異なるが、通常は反応溶媒の凝固点から沸点までの範囲の任意の温度を選択することができる。一般的には下限は-20℃であり、上限は180℃である。好ましい下限は30℃であり、好ましい上限は150℃である。

反応時間は用いる一般式(4)で表される光学活性化合物の種類や反応溶媒および反応温度により異なるが、通常0.5~40時間程度である。

また、反応の進行度合いは通常の分析手段、例えば、高速液体クロマトグ

ラフィー（HPLC）を使用した反応液の経時的分析により確かめることができ、一般式（4）で表される光学活性化合物の消失を以って反応の終点を知ることができる。

上記反応の後処理方法としては、特に限定されないが、反応後、例えば必要に応じて希塩酸水溶液を添加して反応を停止させ、酢酸エチル、トルエン、ベンゼン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等の適切な有機溶媒で目的生成物を抽出し、抽出層の水や飽和食塩水等による洗浄、溶媒の濃縮等の操作を経て、目的生成物の単離を行うことができる。また、必要であれば、カラムクロマトグラフィーによる分離、精製を行ってもよい。

最後に、第三工程について説明する。

本工程では、上記のようにして得られた、一般式（5）で表される光学活性化合物が、閉環により、本発明の目的化合物である、一般式（6）で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンへと変換される。本工程で扱われる化合物（5）における  $R^5$  は、上述したように、ホルミル基、アシル基、またはアロイル基を表す、基  $CO R^3$  である場合と水素原子である場合の両方があるが、いずれの場合においても、該閉環反応は塩基の存在下に行われる。

まず、本工程で得られる、一般式（6）で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンについて説明する。化合物（6）における  $R^1$ 、 $R^2$  に関しては、既に上記で説明したとおりであるが、化合物（6）を光学活性医薬品の製造中間体と捉えた場合、特に好ましい  $R^1$ 、 $R^2$  は、 $R^1$ 、 $R^2$  のうちのひとつが水素原子であり、他のひとつは  $t$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、またはベンゾイル基であるか、または、 $R^1$ 、 $R^2$  が一緒になってフタロイル基であるものである。また、一般式（6）で表される 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンはひとつの不斉炭素原子を有しており、その立体配置は、一般式（5）で表される光学活性化合物の対応する不斉炭素原子の立体配置に由来しており、一般に本工程の閉環反応に際して立体配置が変化することはないため、一般式（5）で表される光学活性化合物の不斉炭素原子の立体配置がその

まま引き継がれるものである。

次に、本工程の閉環反応について説明する。

一般式(5)で表される光学活性化合物が $R^5$ として基 $CO R^3$ を有する場合に使用される塩基としては、特に限定されないが、一般式(5)で表される光学活性化合物の水酸基上のホルミル基、アシル基、またはアロイル基を除去する能力を有する塩基が使用され、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウム、炭酸カリウムである。また、反応溶媒にメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒を使用した場合には、これらと反応してアルカリ金属アルコキシドを与える、リチウム、ナトリウム、カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム等も使用することができる。

上記塩基の使用量は、使用する塩基の種類によっても異なるが、一般式(5)で表される光学活性化合物に対して下限は100mol%、上限は500mol%である。好ましい下限は110mol%であり、好ましい上限は300mol%である。

また、反応には通常溶媒が使用されるが、溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、上記溶媒の2種類以上を混合して用いてもよい。好ましい溶媒はアルコール系溶媒であり、メタノールが特に好ましいものとして多用される。

また、水と水と相溶性のない溶媒で上記塩基と反応しないもの、例えば、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の

芳香族炭化水素系溶媒、エーテル、メチル t-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒等を組み合わせることにより、反応を二相系溶媒中で実施してもよく、この場合、反応速度を高めるため、相間移動触媒を添加して反応を行うのが好ましい。使用される相間移動触媒としては、アリクォット (aliquat) 336、臭化ブチルピリジニウム、臭化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、塩化ジブチルジメチルアンモニウム、臭化デシルトリエチルアンモニウム、臭化メチルトリフェニルアンモニウム、臭化オクチルトリエチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、塩化テトラエチルアンモニウム、臭化テトラメチルアンモニウム、硫酸水素テトラブチルアンモニウム等の四級アンモニウム塩、臭化ヘキサデシルトリエチルホスホニウム、臭化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム、塩化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム、塩化テトラブチルホスホニウム、臭化トリオクチルエチルホスホニウム、臭化テトラフェニルホスホニウム等の四級ホスホニウム塩、18-クラウン-6、ジベンゾ-18-クラウン-6、ジシクロヘキシル-18-クラウン-6等のクラウンエーテル類等が挙げられ、好ましくは四級アンモニウム塩が使用される。

上記溶媒の使用量は、特に制限されるものではないが、一般式(5)で表される光学活性化合物に対して下限は1 ml/gの量であり、上限は100 ml/gの量である。反応の操作性や経済性を考慮すれば、好ましい下限は2 ml/gの量であり、好ましい上限は20 ml/gの量である。

また、上記相間移動触媒の使用量も特に制限されるものではないが、通常は触媒量が使用され、一般式(5)で表される光学活性化合物に対して1 mol%を下限に、100 mol%を上限にして、これらの範囲の任意の量を使用することができる。

反応温度は用いる溶媒の種類によっても異なるが、通常は反応溶媒の凝固点から沸点までの範囲の任意の温度を選択することができる。一般的には下限は-2

0℃であり、上限は150℃である。好ましい下限は0℃であり、好ましい上限は100℃である。

反応時間は用いる一般式(5)で表される光学活性化合物の種類や反応溶媒および反応温度により異なるが、通常0.5～24時間程度である。

- 5      また、反応の進行度合いは通常のアナリシ手段、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用した反応液の経時的アナリシにより確かめることができ、一般式(5)で表される光学活性化合物の消失を以て反応の終点を知ることができる。

- 10      上記反応の後処理方法としては、特に限定されないが、反応後、例えば、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチル、トルエン、ベンゼン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン等の適切な有機溶媒で目的生成物を抽出し、抽出層の水や飽和食塩水等による洗浄、溶媒の濃縮等の操作を経て目的生成物の単離を行うことができる。二相系溶媒中で反応を実施した場合には、水と有機層を分離し、必要に応じて水洗し、溶媒を濃縮するだけでよい。また、必要であれば、例え  
15      ば、カラムクロマトグラフィーによる精製を行って目的生成物の純度を高めてもよい。

- 20      また、一般式(5)で表される光学活性化合物のR<sup>5</sup>が水素原子である場合に使用される塩基としては、特に限定されないが、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、リチウム、ナトリウム、カリウム、  
25      水素化リチウム、水素化ナトリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウム、ナトリウムメトキシドである。

上記塩基の使用量は、使用する塩基の種類によっても異なるが、一般式(5)で表される光学活性化合物に対して下限は100mol%、上限は500mol%



%である。好ましい下限は110mol%であり、好ましい上限は300mol%である。

また、反応には通常溶媒が使用されるが、溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、また、使用する塩基の種類によっても異なるが、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtertブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族あるいは脂環式炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等が挙げられ、上記溶媒の2種類以上を混合して用いてもよい。例えば、上記塩基として炭酸カリウムを用いた場合には、好ましい溶媒としてアルコール系溶媒やケトン系溶媒が多用される。

反応温度は用いる溶媒の種類によっても異なるが、通常は反応溶媒の凝固点から沸点までの範囲の任意の温度を選択することができる。一般的には下限は-20℃であり、上限は150℃である。好ましい下限は0℃であり、好ましい上限は100℃である。

反応時間は用いる一般式(5)で表される光学活性化合物の種類や反応溶媒および反応温度により異なるが、通常0.5~72時間程度である。

また、反応の進行度合いは通常のアナリシ手段、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用した反応液の経時的分析により確かめることができ、一般式(5)で表される光学活性化合物の消失を以って反応の終点を知ることができる。

上記反応の後処理方法としては、特に限定されないが、反応後、例えば、水を反応液に添加して反応を停止させ、酢酸エチル、トルエン、ベンゼン、ジエチル

エーテル、ジクロロメタン等の適切な有機溶媒で目的生成物を抽出し、抽出層の水や飽和食塩水等による洗浄、溶媒の濃縮等の操作を経て目的生成物の単離を行うことができる。また、必要であれば、例えば、カラムクロマトグラフィーによる精製を行って目的生成物の純度を高めてもよい。

5

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を掲げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。尚、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）の分析は、特に記載のない実施例では、以下の条件にて行った。

- 10 カラム：n a c a l a i C8 4.6 mm I. D. × 250 mm  
移動相：10 mM {NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> - Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>} 水溶液 (pH = 6.8)  
/ アセトニトリル = 1 / 1 (vol / vol)  
流速：1 ml / min  
検出：UV 254 nm
- 15 カラム温度：40 °C  
注入量：10 μl

また、光学純度分析は光学活性分析カラムを装着した高速液体クロマトグラフィーにより実施した。特に記載のない実施例では、以下の条件で分析した。

- カラム：CHIRALCEL OD-H 4.6 mm I. D. × 250 mm
- 20 移動相：n-ヘキサン / イソプロパノール = 95 / 5 (vol / vol)  
流速：0.5 ml / min  
検出：UV 254 nm  
カラム温度：40 °C  
注入量：10 μl

25

（実施例1）（2R/S, 4S）-4- [（N-ベンジルオキシカルボニル）アミノメチル] -2-メトキシ-1,3-ジオキサランの製造 [化合物（4）の製造]

(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2,3-プロパンジ  
オール2.00 g(8.88 mmol)をトルエン20 mlに懸濁させ、オ  
ルト蟻酸トリメチル2.58 g(24.3 mmol, 270mol%), 酢酸  
16 mg(0.267 mmol, 3.00mol%)を添加し、110℃で  
5 3時間攪拌した。室温まで冷却した後、アンモニア水10 mlを加えて反応を  
停止した。分液後、水層をトルエン10 mlでさらに2回抽出し、全有機層を  
飽和食塩水10 mlで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃  
縮した後、真空乾燥して、(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカル  
ボニル)アミノメチル]-2-メトキシ-1,3-ジオキソラン2.47 g  
10 を無色油状のジアステレマー混合物として得た。

HPLC保持時間: 6.30分、6.61分

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.33 (5H, m),  
5.74, 5.70 (1H, s $\times$ 2), 5.36, 5.14 (1H, bs $\times$ 2)  
, 5.14 (2H, s), 4.45-4.40, 4.35-4.30 (1H, m  
15  $\times$ 2), 4.11-4.05, 4.16-4.12 (1H, m $\times$ 2), 3.78  
-3.27 (3H, m), 3.32, 3.31 (3H, s $\times$ 2)

(実施例2) (2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)ア  
ミノメチル]-2-エトキシ-1,3-ジオキソランの製造 [化合物(4)の製  
20 造]

(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2,3-プロパンジ  
オール1.00 g(4.44 mmol)をトルエン10 mlに懸濁させ、オ  
ルト蟻酸トリエチル1.79 g(12.0 mmol, 270mol%), 酢酸  
7.9 mg(0.132 mmol, 2.98mol%)を添加し、110℃で  
25 3時間攪拌した。室温まで冷却した後、アンモニア水5 mlを加えて反応を停  
止した。分液後、水層をトルエン5 mlでさらに2回抽出し、全有機層を飽和  
食塩水10 mlで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し  
た後、真空乾燥して、(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボ

ニル) アミノメチル] - 2 - エトキシ - 1, 3 - ジオキソラン 1. 36 g を無  
色油状のジアステレオマー混合物として得た。

HPLC 保持時間: 6. 56 分、7. 00 分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7. 36 - 7. 30 (5H, m),  
5. 82, 5. 78 (1H, s  $\times$  2), 5. 51, 5. 20 (1H, bs  $\times$  2),  
5. 17 (2H, s), 4. 44 - 4. 34, 4. 34 - 4. 33 (1H, m  
 $\times$  2), 4. 16 - 4. 14, 4. 01 - 4. 04 (1H, m  $\times$  2), 3. 80  
- 3. 28 (3H, m), 3. 62, 3. 58 (2H, m  $\times$  2), 1. 23, 1.  
22 (3H, t  $\times$  2,  $J = 7. 2 \text{ Hz}$ )

10

(実施例 3) (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) ア  
ミノメチル] - 2 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソランの製造 [化合  
物 (4) の製造]

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2, 3 - プロパンジ  
オール 2. 00 g (8. 88 mmol) を塩化メチレン 10 ml に溶解させ  
、オルト酢酸トリメチル 1. 36 g (11. 3 mmol、130 mol %),  
p-トルエンスルホン酸一水和物 4. 3 mg (0. 0226 mmol、0.  
25 mol %) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、真空  
乾燥して、(2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミ  
ノメチル] - 2 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン 2. 48 g を無  
色油状のジアステレオマー混合物として得た。

20

HPLC 保持時間: 6. 78 分、7. 15 分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7. 36 - 7. 30 (5H, m),  
5. 38, 5. 08 (1H, bs  $\times$  2), 5. 11 (2H, s), 4. 41 - 4.  
40, 4. 39 - 4. 32 (1H, m  $\times$  2), 4. 16, 4. 09 (1H, t  
 $\times$  2,  $J = 7. 6 \text{ Hz}$ ), 3. 72, 3. 67 (1H, t  $\times$  2,  $J = 7. 6 \text{ Hz}$   
) , 3. 55 - 3. 44 (1H, m), 3. 39 - 3. 24 (1H, m), 3.  
27 (s, 3H), 1. 56, 1. 55 (3H, s  $\times$  2)

25

(実施例4) (2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2 - エトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソランの製造 [化合物 (4) の製造]

- 5 (S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2, 3 - プロパンジオール 1. 00 g (4. 44 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、  
オルト酢酸トリエチル 0. 927 g (5. 68 mmol、130mol%)、  
p-トルエンスルホン酸一水和物 2. 3 mg (0. 0120 mmol、0. 27mol%) を添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、真空  
10 乾燥して、(2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2 - エトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン 1. 34 g を  
無色油状のジアステレオマー混合物として得た。

HPLC 保持時間: 7. 52分、8. 00分

- <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 37 - 7. 31 (5H, m),  
15 5. 58, 5. 11 (1H, bs×2), 5. 11 (2H, s), 4. 42 - 4. 32 (1H, m), 4. 15, 4. 08 (1H, t×2, J=7. 6Hz),  
3. 76, 3. 70 (1H, t×2, J=7. 6Hz), 3. 54, 3. 53 (2H, q×2, J=7. 1Hz), 3. 39, 3. 35 (1H, t×2, J=5. 8Hz), 3. 31, 3. 26 (1H, t×2, J=6. 1Hz), 1. 57  
20 , 1. 56 (3H, s×2), 1. 18, 1. 17 (3H, t×2, J=7. 1Hz)

- (実施例5) (2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2 - メトキシ - 2 - プロピル - 1, 3 - ジオキソランの製造 [化合物 (4) の製造]

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2, 3 - プロパンジオール 1. 00 g (4. 44 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、  
オルト酪酸トリメチル 0. 844 g (5. 68 mmol、130mol%)、

p-トルエンスルホン酸一水和物 2.1 mg (0.0110 mmol, 0.25 mol%) を添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、真空乾燥して、(2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-プロピル-1, 3-ジオキソラン 1.38 g を  
5 無色油状のジアステレオマー混合物として得た。

HPLC 保持時間: 21.6分、24.5分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.30 (5H, m),  
5.38, 5.05 (1H, bs  $\times 2$ ), 5.11 (2H, s), 4.42-4.  
39, 4.39-4.29 (1H, m  $\times 2$ ), 4.17, 4.08 (1H, t  
10  $\times 2$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 3.72, 3.67 (1H, t  $\times 2$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ),  
3.36-3.45 (1H, m), 3.72, 3.32 (1H, t  $\times 2$ ,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.25 (3H, s), 1.78, 1.75 (2H, t  $\times 2$ ,  
 $J=3.6\text{ Hz}$ ), 1.46, 1.43 (2H, m  $\times 2$ ), 0.934, 0.9  
27 (3H, t  $\times 2$ ,  $J=3.6\text{ Hz}$ )

15

(実施例6) (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-フェニル-1, 3-ジオキソランの製造 [化合物(4)の製造]

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジ  
20 オール 1.00 g (4.44 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、  
オルト安息香酸トリメチル 1.05 g (5.68 mmol, 130 mol%)  
、p-トルエンスルホン酸一水和物 2.63 mg (0.0138 mmol,  
0.31 mol%) を添加し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後  
、真空乾燥して、(2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル)  
25 ) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-フェニル-1, 3-ジオキソラン 1.3  
8 g を無色油状のジアステレオマー混合物として得た。

HPLC 保持時間: 20.6分、23.8分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58-7.54 (2H, m),

7. 44-7. 34 (8H, m), 5. 45, 4. 96 (1H, bs×2), 5  
. 13, 5. 09 (2H, s×2), 4. 58-4. 59, 4. 39-4. 30  
(1H, m×2), 4. 32, 4. 22 (1H, t×2, J=7. 6 Hz), 3  
. 89-3. 86 (1H, m), 3. 50-3. 47 (1H, m), 3. 35-  
5 3. 29 (1H, m), 3. 21, 3. 20 (3H, s×2)

(実施例7) (2R/S, 4S)-4-[(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ  
メチル]-2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソランの製造[化合物  
(4)の製造]

10 (S)-1-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2, 3-プロパンジオ  
ール1. 51 g(7. 92 mmol)をトルエン10 mlに溶解させ、オル  
ト酢酸トリメチル2. 56 g(21. 4 mmol, 270mol%), 酢酸1  
2 mg(0. 20 mmol, 2. 53mol%)を添加し、室温で5時間、5  
0℃で24時間攪拌した。原料が消失しないため、さらに酢酸10 mg(0. 1  
15 7 mmol, 2. 10mol%)添加し、18時間攪拌した。原料の消失を確認  
し、室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し、真空乾燥して、(2R/S, 4S)  
(S)-1-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-2-メトキシ-2  
-メチル-1, 3-ジオキソラン1. 92 gを無色油状のジアステレオマー混合  
物として得た。

20 HPLC分析条件; カラム: n a c a l a i C8 4. 6 mm I. D. ×2  
50 mm、移動相: 10 mM {NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>} 水溶液 (p  
H=6. 8) / アセトニトリル=1/1 (vol/vol)、流速: 1 ml/  
min、検出: UV 210 nm、カラム温度: 40 °C、注入量: 10 μl  
HPLC保持時間: 6. 0分、6. 3分

25 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5. 12, 4. 83 (1H, bs×  
2), 4. 39-4. 37, 4. 37-4. 29 (1H, m×2), 4. 15,  
4. 08 (1H, t×2, J=8. 0 Hz), 3. 74-3. 68 (1H, m)  
, 3. 50-3. 47 (1H, m), 3. 29, 3. 28 (3H, s×2), 3

. 26-3. 19 (1H, m×2), 1. 57, 1. 55 (3H, s×2), 1  
. 45 (9H, s)

(実施例8) (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) ア  
ミノメチル] - 2 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソランの製造 [化  
物 (4) の製造]

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2, 3 - プロパンジ  
オール 202 mg (0. 888 mmol) をトルエン 4 ml に懸濁させ、オル  
ト酢酸トリメチル 298 mg (2. 48 mmol, 280 mol%), 塩化亜  
鉛 9. 4 mg (0. 0690 mmol, 7. 77 mol%) を添加し、110  
℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、水 5 ml を加えて反応を停止した  
。分液後、水層をトルエン 10 ml でさらに2回抽出し、減圧濃縮し、真空乾  
燥して、(2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ  
メチル] - 2 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン 239 mg を無  
色油状のジアステレオマー混合物として得た。

(実施例9) (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) ア  
ミノメチル] - 2 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソランの製造 [化  
物 (4) の製造]

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2, 3 - プロパンジ  
オール 200 mg (0. 888 mmol) をトルエン 3 ml に懸濁させ、オル  
ト酢酸トリメチル 298 mg (2. 48 mmol, 280 mol%), トリエ  
チルアミン - 硫酸塩 10 mg (0. 0328 mmol, 3. 70 mol%) を添  
加し、110℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、水 5 ml を加えて反  
応を停止した。分液後、水層をトルエン 10 ml でさらに2回抽出し、減圧濃  
縮し、真空乾燥して、(2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボ  
ニル) アミノメチル] - 2 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 3 - ジオキソラン 25  
3 mg を無色油状のジアステレオマー混合物として得た。



(実施例10) (2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキサランの製造 [化合物(4)の製造]

- 5 (S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオール 200 mg (0.888 mmol) をトルエン 3 ml に懸濁させ、オルト酢酸トリメチル 300 mg (2.50 mmol, 280 mol%), シリカゲル (9.4 mg) を添加し、110 °C で2時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、原料は残存していたが、(2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキサランが主生成物として生成していることを確認した。

- 15 (実施例11) (2R/S, 4R) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキサランの製造 [化合物(4)の製造]

- (R) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオール 46.5 g (純度 96.7 wt%, 0.200 mol) をトルエン 450 ml に懸濁させ、オルト酢酸トリメチル 36.0 g (0.299 mol, 150 mol%), 酢酸 360 mg (5.99 mmol, 3.00 mol%) を添加し、110 °C で3時間攪拌した。高速液体クロマトグラフィーによる分析から (2R/S, 4R) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキサランの生成を確認した。

HPLC 保持時間: 6.30分、6.61分

25

(実施例12) (2R/S, 4S) - 4 - [ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オンの製造 [化合物(4)の製造]

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジ  
オール 2.068 g (9.18 mmol) をクロロホルム 40 ml に溶解さ  
せ、氷冷下に塩化チオニル 2.85 g (23.8 mmol, 260 mol %)  
を 10 分間かけて滴下し、さらにトリエチルアミン 3.72 g (36.7 mm  
5 ol, 400 mol %) を 15 分かけて滴下した。滴下終了後、室温で 1 時間攪  
拌した。溶媒を減圧濃縮し、水 10 ml を加えて反応を停止し、ジエチルエー  
テル 30 ml で 2 回抽出した。全有機層を 2N 塩酸 30 ml で 2 回、飽和食  
塩水 30 ml で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した  
後、真空乾燥して、(2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル)  
10 ル) アミノメチル] - 1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン 2.22 g  
を赤褐色油状のジアステレマー混合物として得た。収率 89.2%。

HPLC 保持時間: 17.40 分、18.8 分

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.31 (5H, m),  
5.37, 5.07 (1H, bs × 2), 5.13 (2H, s), 5.02-5  
15 .08, 4.22-4.19 (2H, m × 2), 4.74-4.70, 3.67  
-3.65 (2H, m × 2), 4.53-4.41, 3.58-3.41 (1H  
, m × 2)

(実施例 13) (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル)  
20 アミノメチル] - 1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オンの製造 [化合物  
(4) の製造]

(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジ  
オール 334.1 mg (1.48 mmol) をトルエン 5 ml に懸濁させ、  
氷冷下に塩化チオニル 0.25 ml (3.43 mmol, 231 mol %) を  
25 一括添加した。さらにトリエチルアミン 0.9 ml (6.46 mmol, 43  
5 mol %) を 5 分かけて滴下した。滴下終了後、氷冷下に 140 分、室温で 3  
5 分攪拌した。反応混合物を再度氷冷し、トルエン 8 ml と冷水 6 ml を添  
加した。有機層を分液後、水層をトルエン 5 ml で 2 回抽出した。全有機層を

無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（溶出液：トルエン→ジエチルエーテル／ヘキサン＝1／5（容量比；以下同）→ジエチルエーテル／ヘキサン＝2／1）、（2 R／S， 4 S）－4－〔（N－ベンジルオキシカルボニル）アミノメチル〕－1， 3， 2 λ<sup>4</sup>－ジオキサチオラン－2－オン 369. 5 mg を橙黄色油状のジアステレマー混合物として得た。収率 91. 8 %。

（実施例 14）（2 R／S， 4 S）－4－〔（N－ベンジルオキシカルボニル）アミノメチル〕－1， 3， 2 λ<sup>4</sup>－ジオキサチオラン－2－オンの製造〔化合物  
（4）の製造〕

（S）－1－（N－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－2， 3－プロパンジオール 331. 6 mg (1. 47 mmol)、亜硫酸ジメチル 209. 4 mg (1. 9 mmol、12. 9 mol %) 及びメタンスルホン酸 1. 6 mg (0. 017 mmol、1. 13 mol %) をトルエン 4 ml に懸濁させ、130 分還流させた。反応混合物を薄層クロマトグラフィーにて調べたところ、原料のジオールがかなり残存していたため、亜硫酸ジメチル 556. 1 mg (5. 05 mmol、34. 3 mol %、合計で 47. 2 mol %) を追加し、さらに 7 時間還流させた。還流中に低沸点の留出液を抜き取った。反応液を室温まで放冷した後、トリエチルアミン 3 滴にて中和し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（溶出液：トルエン→ジエチルエーテル／ヘキサン＝1／5→ジエチルエーテル／ヘキサン＝2／1→ジエチルエーテル→酢酸エチル）、（2 R／S， 4 S）－4－〔（N－ベンジルオキシカルボニル）アミノメチル〕－1， 3， 2 λ<sup>4</sup>－ジオキサチオラン－2－オン 263 mg を無色油状のジアステレマー混合物として得た。収率 65. 8 %。また、原料の（S）－1－（N－ベンジルオキシカルボニル）アミノ－2， 3－プロパンジオール 94. 7 mg を白色結晶として回収した。収率 28. 6 %。

（実施例 15）（2 R／S， 4 R）－4－〔（N－ベンジルオキシカルボニル）

アミノメチル] - 1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オンの製造 [化合物  
(4) の製造]

(R) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジ  
オール 1078.7 mg (4.79 mmol) を塩化メチレン 20 ml に懸  
濁させ、氷冷下に塩化チオニル 0.9 ml (12.34 mmol、258 mol  
%) を一括添加した。さらにトリエチルアミン 3.4 ml (24.39 mm  
ol、509 mol%) を5分かけて滴下した。滴下終了後、氷冷下に90分、  
室温で30分攪拌した。反応混合物を4N 塩酸 2 ml を含有する水 30 m  
l 中に室温下で加え、塩化メチレン 10 ml を追加して抽出、分液した。水層  
を塩化メチレン 20 ml でさらに1回抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウム  
で乾燥、減圧濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに  
て精製し (溶出液: ジエチルエーテル/ヘキサン=1/5 → 塩化メチレン/ヘキ  
サン=1/5 → ジエチルエーテル/ヘキサン=1/5 → ジエチルエーテル/ヘキ  
サン=1/2 → ジエチルエーテル/ヘキサン=2/1)、(2R/S, 4R) -  
4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジ  
オキサチオラン-2-オン 1271.6 mg を橙黄色油状のジアステレマー混  
合物として得た。収率 97.9%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.31 (5H, m),  
5.37, 5.07 (1H, bs × 2), 5.13 (2H, s), 5.02-5  
.08, 4.22-4.19 (2H, m × 2), 4.74-4.70, 3.67  
-3.65 (2H, m × 2), 4.53-4.41, 3.58-3.41 (1H  
, m × 2)

(実施例 16) (2R/S, 4S) - 4 - (N-ベンゾイルアミノメチル) - 1  
, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オンの製造 [化合物 (4) の製造]

(S) - 1 - (N-ベンゾイルアミノ) - 2, 3-プロパンジオール 420 m  
g (2.15 mmol) を塩化メチレン 15 ml に懸濁させ、氷冷下に塩化チ  
オニル 0.42 ml (5.76 mmol、268 mol%) を一括添加した。

さらにトリエチルアミン 1.8 ml (12.91 mmol, 60.0 mol%) を5分かけて滴下した。滴下終了後、氷冷下に75分攪拌した。反応混合物に4 N 塩酸 1.5 ml を含有する水 20 ml を氷冷下に加え、塩化メチレン 5 ml を追加して抽出、分液した。水層を塩化メチレン 15 ml でさらに1回抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（溶出液：塩化メチレン／ヘキサン = 1 / 2 → 塩化メチレン／ヘキサン = 1 / 1 → ジエチルエーテル／ヘキサン = 1 / 3 → ジエチルエーテル／ヘキサン = 1 / 2 → ジエチルエーテル／ヘキサン = 1 / 1 → ジエチルエーテル／ヘキサン = 2 / 1 → ジエチルエーテル）、(2R / S, 4S) - 4 - (N - ベンゾイルアミノメチル) - 1, 3, 2λ<sup>4</sup> - ジオキサチオラン - 2 - オン 417.1 mg を橙黄色固体状のジアステレマー混合物として得た。収率 80.4%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 - 7.75 (2H, m), 7.57 - 7.41 (3H, m), 6.97, 6.54 (1H, bs × 2), 5.21 - 5.14, 4.97 - 4.89 (1H, m × 2), 4.81 - 4.75, 4.60 - 4.54, 4.53 - 4.46, 4.31 - 4.25 (2H, m × 4), 4.20 - 4.11, 3.86 - 3.70 (2H, m × 2)

(実施例 17) (2R / S, 4R) - 4 - フタルイミドメチル - 1, 3, 2λ<sup>4</sup> - ジオキサチオラン - 2 - オンの製造 [化合物 (4) の製造]

(R) - 1 - フタルイミド - 2, 3 - プロパンジオール 2.57 g (11.62 mmol) を二塩化エタン 55 ml に懸濁させ、氷冷下に塩化チオニル 4.05 g (34.04 mmol, 293 mol%) を2分間で滴下し、同温度で15分、さらに室温で20分攪拌した。再度氷冷とし、ピリジン 5.6 ml (69.24 mmol, 596 mol%) を2分間で滴下した。滴下終了後、ピリジンの入っていた滴下ロートを二塩化エタン 5 ml で洗い込み、同温度で1時間、室温で15時間攪拌した。反応混合物に濃塩酸 0.5 ml を含有する水 50 ml を室温下に加え、抽出、分液した。水層を塩化メチレン 15 ml で

さらに2回抽出し、全有機層を乾燥することなく減圧濃縮、真空乾燥して、(2R/S, 4R) - 4 - フタルイミドメチル - 1, 3, 2λ<sup>4</sup> - ジオキサチオラン - 2 - オン 3.41 g を淡黄白色固体状のジアステレマー混合物として得た。収率定量的。

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 - 7.85 (2H, m), 7.79 - 7.73 (2H, m), 5.26 - 5.18, 4.43 - 4.38 (1H, m × 2), 4.83 - 4.73 (1H, m), 4.68 - 4.57 (1H, m), 4.26 - 4.11 (1H, m), 4.02 - 3.83 (1H, m)

10 (実施例18) 蟻酸 (S) - 2 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 1 - (クロロメチル) エチルの製造 [化合物(5)の製造]

実施例2で得られた(2R/S, 4S) - 4 - [(N - ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2 - エトキシ - 1, 3 - ジオキサソラン 511.4 mg (1.82 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、氷冷下に塩化メチレン 5 ml に溶解させた五塩化リン 470.5 mg (2.29 mmol, 120 mol %) を5分間かけて滴下した。滴下終了後、室温まで昇温し、5時間攪拌した。飽和重曹水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で3回抽出し、全有機層を飽和重曹水 30 ml で3回、水 30 ml で2回、飽和食塩水 30 ml で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

20 有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して、蟻酸 (S) - 2 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 1 - (クロロメチル) エチル 392 mg を無色油状化合物として得た。(S) - 1 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2, 3 - プロパンジオールからの通算収率で69%であった。

HPLC 保持時間: 7.2分

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (1H, s), 7.40 - 7.29 (5H, m), 5.34 - 5.33 (1H, m), 5.11 (2H, s), 4.98 (1H, bs), 3.75 - 3.50 (4H, m)

(実施例 19) 酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルの製造 [化合物 (5) の製造]

実施例 4 で得られた (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-エトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 50  
5 8 mg (1.72 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、塩化トリメチルシリル 266 mg (2.31 mmol, 130 mol%) を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で 3 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、  
10 、真空乾燥して、粗生成物 440 mg を得た。これを分取用薄層クロマトグラフィ (展開溶媒; 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) により精製したところ、酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチル 387 mg を無色油状化合物として得た。(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールからの通算収率  
15 で 82% であった。

HPLC 保持時間: 8.9 分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.31 (5H, m), 5.14 (2H, s), 5.14-5.01 (1H, m), 4.96 (1H, bs), 3.71-3.46 (4H, m), 2.08 (3H, s)

20

(実施例 20) 酪酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルの製造 [化合物 (5) の製造]

実施例 5 で得られた (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-プロピル-1, 3-ジオキソラン 5  
25 03 mg (1.62 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、塩化トリメチルシリル 221 mg (2.03 mmol, 130 mol%) を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で 14 時間攪拌した。飽和重曹水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で 3 回抽出し、全有機層を飽和食

塩水 30 ml で 1 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して粗生成物 432 mg を得た。これを分取用薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）により精製したところ、酪酸（S）-2-（N-ベンジルオキシカルボニル）アミノ-1-（クロロメチル）エチル 390 mg を無色油状化合物として得た。（S）-1-（N-ベンジルオキシカルボニル）アミノ-2, 3-プロパンジオールからの通算収率で 73% であった。

HPLC 保持時間：13.7 分

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.31 (5H, m), 5.10 (2H, s), 5.10-5.00 (1H, m), 4.96 (1H, bs), 3.70-3.49 (4H, m), 2.31 (2H,  $J=7.2$  Hz, t), 1.65 (2H, m), 0.95 (3H,  $J=7.2$  Hz, t)

（実施例 21）安息香酸（S）-2-（N-ベンジルオキシカルボニル）アミノ-1-（クロロメチル）エチルの製造 [化合物（5）の製造]

実施例 6 で得られた (2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-2-メトキシ-2-フェニル-1,3-ジオキソラン 507 mg (1.54 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解させ、塩化トリメチルシリル 215 mg (1.98 mmol, 130 mol%) を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で 3 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して粗生成物 468 mg を得た。これを分取用薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）により精製したところ、安息香酸（S）-2-（N-ベンジルオキシカルボニル）アミノ-1-（クロロメチル）エチル 303 mg を無色油状化合物として得た。（S）-1-（N-ベンジルオキシカルボニル）アミノ-2, 3-プロパンジオールからの通算収率で 47% であった。



HPLC 保持時間：7.3分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.56 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.45 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.36–7.31 (5H, m), 5.36–5.33 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.03 (1H, bs), 3.84–3.74 (2H, m), 3.69–3.63 (2H, m)

(実施例22) 酢酸 (S)–2–(N–ベンジルオキシカルボニル) アミノ–1–(クロロメチル) エチルの製造 [化合物(5)の製造]

10 実施例3と同様にして得られた(2R/S, 4S)–4–[(N–ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル]–2–メトキシ–2–メチル–1, 3–ジオキソラン 200 mg (0.711 mmol)を塩化メチレン 3 mlに溶解させ、塩化チオニル 110 mg (0.924 mmol, 130mol%)を添加し、室温で2時間攪拌した。飽和重曹水 5 mlを加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 mlで2回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 mlで1回洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S)–2–(N–ベンジルオキシカルボニル) アミノ–1–(クロロメチル) エチルが (S)–1–(N–ベンジルオキシカルボニル) アミノ–2, 3–プロパンジオールから通算収率92%で生成していることを確認した。

20

(実施例23) 酢酸 (S)–2–(N–ベンジルオキシカルボニル) アミノ–1–(クロロメチル) エチルの製造 [化合物(5)の製造]

25 実施例3と同様にして得られた(2R/S, 4S)–4–[(N–ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル]–2–メトキシ–2–メチル–1, 3–ジオキソラン 214 mg (0.763 mmol)を塩化メチレン 3 mlに溶解させ、塩化スルフリル 115 mg (1.01 mmol, 130mol%)を添加し、室温で2時間攪拌した。飽和重曹水 5 mlを加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 mlで2回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 mlで1回洗浄し

た。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1 - (クロロメチル) エチルが (S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールから通算収率 56% で生成していることを確認した。

5

(実施例 24) 酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1 - (クロロメチル) エチルの製造 [化合物 (5) の製造]

実施例 3 と同様にして得られた (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 204 mg (0.711 mmol) を塩化メチレン 3 ml に溶解させ、オキシ塩化リン 142 mg (0.924 mmol, 130 mol%) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1 - (クロロメチル) エチルが (S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールから通算収率 86% で生成していることを確認した。

10  
15

20

(実施例 25) 酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1 - (クロロメチル) エチルの製造 [化合物 (5) の製造]

25

実施例 3 と同様にして得られた (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 199 mg (0.711 mmol) を塩化メチレン 3 ml に溶解させ、塩化アセチル 74.3 mg (0.924 mmol, 130 mol%) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1 - (クロロメチル) エチルが (

S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2, 3-プロパンジオールから通算収率 72% で生成していることを確認した。

(実施例 26) 酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 1 - (クロロメチル) エチルの製造 [化合物 (5) の製造]

実施例 3 と同様にして得られた (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ - 2-メチル - 1, 3-ジオキソラン 200 mg (0.711 mmol) をトルエン 3 ml に溶解させ、塩化トリメチルシリル 100 mg (0.924 mmol, 130 mol%) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止した。酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 1 - (クロロメチル) エチルが (S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2, 3-プロパンジオールから通算収率 87% で生成していることを確認した。

(実施例 27) 酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 1 - (クロロメチル) エチルの製造 [化合物 (5) の製造]

実施例 3 と同様にして得られた (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ - 2-メチル - 1, 3-ジオキソラン 199 mg (0.711 mmol) をアセトニトリル 3 ml に溶解させ、塩化トリメチルシリル 109 mg (0.924 mmol, 130 mol%) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止した。酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 1 - (クロロメチル) エチルが (S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2, 3-プロパンジオールから通算収率 85% で生成していることを確認した。

(実施例 28) 酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(プロモメチル) エチルの製造 [化合物 (5) の製造]

5 実施例 3 と同様にして得られた (2R/S, 4S) - 4 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 200 mg (0.711 mmol) 塩化メチレン 5 ml に溶解させ、25% 臭化水素酢酸溶液 0.2 ml を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止した。酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出し、全有機層を飽和食塩水 30 ml で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して粗生成物 263 mg を得た。これを分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2) により精製したところ、酢酸 (S) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(プロモメチル) エチル 221 mg を黄色油状化合物として得た。(S) - 1 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールからの通算収率で 94% であった。

15 HPLC 保持時間: 8.5 分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.26 (5H, m), 5.14 (2H, s), 5.10-5.01 (1H, m), 4.95 (1H, bs), 3.55-3.43 (4H, m), 2.08 (3H, s)

20

(実施例 29) 酢酸 (S) - 2 - (N-t-ブトキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルの製造 [化合物 (5) の製造]

25 実施例 7 で得られた (2R/S, 4S) - 4 - [(N-t-ブトキシカルボニル) アミノメチル] - 2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキソラン 1.42 g (5.75 mmol) を塩化メチレン 15 ml に溶解させ、塩化トリメチルシリル 812 mg (7.48 mmol, 130 mol%) を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水 10 ml を加えて反応を停止し、酢酸エチル 10 ml で 3 回抽出し、全有機層を飽和食塩水

30 ml で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して、酢酸 (S) - 2 - (N - t - ブトキシカルボニル) アミノ - 1 - (クロロメチル) エチルを1.29 g 得た。(S) - 1 - (N - t - ブトキシカルボニル) アミノ - 2, 3 - プロパンジオールからの通算収率で89%であった。

HPLC分析条件; カラム: n a c a l a i C8 4.6 mm I. D. × 250 mm、移動相: 10 mM {NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> - Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>} 水溶液 (pH = 6.8) / アセトニトリル = 1 / 1 (vol / vol)、流速: 1 ml / min、検出: UV 210 nm、カラム温度: 40 °C、注入量: 10 μl

10 HPLC保持時間: 7.8分

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.07 (1H, m), 4.73, (1H, m), 3.71 - 3.59 (2H, m), 3.47 - 3.40 (2H, m), 2.11 (3H, s), 1.44 (9H, s)

15 (実施例30) 酢酸 (S) - 2 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 1 - (クロロメチル) エチルの製造 [化合物(5)の製造]

(S) - 1 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2, 3 - プロパンジオール 500 mg (4.44 mmol) をトルエン 10 ml に懸濁させ、オルト酢酸トリメチル 1.00 g (6.22 mmol, 280 mol%), 20 酢酸 5.3 mg (0.0883 mmol, 1.99 mol%) を添加し、110 °C で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、総液重量 10.9 g から 3.95 g まで減圧濃縮した。引き続き、氷冷し、塩化チオニル 343 mg (2.87 mmol, 130 mol%) を3分間かけて滴下した。滴下終了後、室温まで昇温し、2時間攪拌した後、飽和重曹水 5 ml を加えて反応を停止した。

25 トルエン 10 ml で2回抽出し、全有機層を飽和食塩水 10 ml で1回洗浄した後、有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (S) - 2 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 1 - (クロロメチル) エチルが (S) - 1 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 2, 3 - プロパンジオール

ールから通算収率95%で生成していることを確認した。

(実施例31) 酢酸 (R)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルの製造 [化合物(5)の製造]

- 5 実施例11で得られた(2R/S, 4R)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル]-2-メトキシ-2-メチル-1, 3-ジオキサランのトルエン溶液352.35gを氷冷し、塩化チオニル32.48g(0.259 mmol, 130 mol%)を滴下した。滴下終了後、室温まで昇温して2時間攪拌した。水300 mlを加えて反応を停止し、水300 mlで4回、  
10 5%水酸化ナトリウム水溶液100 mlで1回洗浄した。さらに、水200 mlで水洗後、有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、酢酸 (R)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-1-(クロロメチル) エチルが(R)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-2, 3-プロパンジオールから通算収率99%で生成していることを確認した。また、一部を濃縮  
15 し、<sup>1</sup>H NMRより構造を確認した。

HPLC保持時間: 8.7分

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.31 (5H, m), 5.14 (2H, s), 5.14-5.01 (1H, m), 4.96 (1H, bs), 3.71-3.46 (4H, m), 2.08 (3H, s)

20

(実施例32) (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ-3-クロロ-2-プロパノールの製造 [化合物(5)の製造]

- 実施例12で得られた(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル]-1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン2.12gをジメチルホルムアミド40 mlに溶解させ、氷冷下に塩化リチウム1.56g(36.7 mmol, 400 mol%)を添加し、80℃で12時間攪拌した。室温まで冷却し、1N 塩酸20 mlを加えて反応を停止した。酢酸エチル40 mlで3回抽出し、全有機層を水100 mlで3回、飽和食塩
- 25

水 100 ml で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮した後、真空乾燥して、粗生成物 1.84 g を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して（溶出液：酢酸エチル／トルエン＝1／3）、（S）-1-（N-ベンジルオキシカルボニル）アミノ-3-クロロ-2-  
5 プロパノール 1.72 g を無色油状化合物として得た。収率 90.5%。

HPLC 保持時間：5.45 分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.32 (5H, m),  
5.12 (1H, bs), 5.11 (2H, s), 4.10–3.94 (1H, m), 3.60–3.50 (2H, m), 3.48–3.46 (1H, m), 3  
10 . 34–3.28 (1H, m), 3.14 (1H, bs)

（実施例 33）（S）-1-（N-ベンジルオキシカルボニル）アミノ-3-ブ  
ロモ-2-プロパノールの製造 [化合物（5）の製造]

実施例 14 で得られた (2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカル  
15 ボニル)アミノメチル]-1,3,2 $\lambda^4$ -ジオキサチオラン-2-オン 263 mg をアセトニトリル 10 ml に溶解させ、室温下に、臭化リチウム 200 mg (2.3 mmol, 237 mol%) を添加し、7 時間還流、攪拌した。室温  
まで冷却し、酢酸 74 mg を加えて反応を停止した。溶媒を減圧留去した後、  
4N 塩酸 0.5 ml を添加し、ジエチルエーテル 6 ml / ヘキサン 3 m  
20 l の混合溶媒で 2 回抽出した。全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカ  
ゲルの短カラムを通して濾過、ジエチルエーテル 3 ml にてシリカゲルを洗浄  
した。濾液を減圧濃縮した後、真空乾燥して、（S）-1-（N-ベンジルオキ  
シカルボニル）アミノ-3-ブロモ-2-プロパノール 250.3 mg を無色  
油状化合物として得た。収率 89.6%。

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.33 (5H, m),  
5.19 (1H, bs), 5.11 (2H, s), 3.95–3.94 (1H, m), 3.49–3.38 (3H, m), 3.36–3.29 (1H, m), 3  
. 11 (1H, bs)

(実施例34) (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-ブロモ-2-プロパノールの製造 [化合物(5)の製造]

実施例13で得られた(2R/S, 4S)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン369  
5 1.5 mgを1, 2-ジメトキシエタン12 mlに溶解させ、室温下に、臭化リチウム326 mg(3.75 mmol、275mol%)を添加し、14時間還流、攪拌した。室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、4N 塩酸0.5 mlと水1 mlを添加し、ジエチルエーテル6 ml/ヘキサン3 mlの混合  
10 溶媒で2回抽出した。全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルの短カラムを通して濾過、ジエチルエーテル6 mlにてシリカゲルを洗浄した。濾液を減圧濃縮した後、真空乾燥して、(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-ブロモ-2-プロパノール371.6 mgを黄橙色油状化合物として得た。収率94.7%。

15

(実施例35) (R)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-クロロ-2-プロパノールの製造 [化合物(5)の製造]

実施例15で得られた(2R/S, 4R)-4-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]-1, 3, 2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン127  
20 1.6 mgをアセトニトリル20 mlに溶解させ、室温下に塩化リチウム620 mg(14.6 mmol、312mol%)を添加し、一夜還流、攪拌した。途中10時間後に反応の進行度合いを薄層クロマトグラフィーにより確認したところ、原料の残存がかなり多かったので、ジオキサン20 mlを追加して還流、攪拌を継続した。ジオキサン添加後13時間経った時点で再度反応進行度  
25 合いを調べた結果、未だ原料消失に至っていなかったため、還流を開始してから27時間後にジメチルホルムアミド10 mlを追加し、さらに還流、攪拌を合計34時間まで続けた。室温まで反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下に濃縮、留去した後、4N 塩酸2 mlを含有する水50 mlを加え、ジエチルエーテ



ル 25 ml にて抽出した。水層をジエチルエーテル 25 ml にてさらに 3 回抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をシリカゲルの短カラムを通して濾過し、さらにジエチルエーテル 20 ml によりシリカゲルを洗浄、濾液を得た。これを減圧濃縮した後、真空乾燥して、(R)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-クロロ-2-プロパノール 1018.5 mg を橙色油状化合物として得た。収率 89.2%。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.32 (5H, m), 5.12 (1H, bs), 5.11 (2H, s), 4.10-3.94 (1H, m), 3.60-3.50 (2H, m), 3.48-3.46 (1H, m), 3.34-3.28 (1H, m), 3.14 (1H, bs)

(実施例 36) (S)-1-(N-ベンゾイルアミノ)-3-ブロモ-2-プロパノールの製造 [化合物 (5) の製造]

実施例 16 で得られた (2R/S, 4S)-4-(N-ベンゾイルアミノメチル)-1,3,2λ<sup>4</sup>-ジオキサチオラン-2-オン 417.1 mg をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解させ、室温下に、臭化リチウム 615 mg (7.08 mmol, 410 mol%) を添加し、5 時間還流、攪拌した。室温まで反応混合物を冷却し、溶媒を減圧留去した。濃縮物に 4N 塩酸 1 ml を含有する水 5 ml を加え、ジエチルエーテル 10 ml で 4 回抽出した。全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮、真空乾燥して、(S)-1-(N-ベンゾイルアミノ)-3-ブロモ-2-プロパノール 404.6 mg を淡茶黄色固体状化合物として得た。収率 90.7%。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84-7.75 (2H, m), 7.57-7.41 (3H, m), 6.83, 6.67 (1H, bs  $\times$  2), 4.11-4.02 (1H, m), 3.86-3.78 (1H, m), 3.62-3.54 (1H, m), 3.49-3.41 (2H, m)

(実施例 37) (R)-1-フタルイミド-3-ブロモ-2-プロパノール

## の製造 [化合物 (5) の製造]

実施例 17 で得られた (2R/S, 4R) - 4 - フタルイミドメチル - 1, 3, 2λ<sup>4</sup> - ジオキサチオラン - 2 - オン 3.41 g をアセトン 70 ml に溶解させ、室温下に、臭化リチウム 3.6 g (41.45 mmol, 357 mol % ) を添加し、9 時間還流、攪拌した。室温まで反応混合物を冷却し、溶媒を減圧留去した。濃縮物に濃塩酸 2 ml を含有する水 40 ml を加え、ジエチルエーテル 50 ml で抽出した。水層をジエチルエーテル 25 ml でさらに 2 回抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮、真空乾燥して、(R) - 1 - フタルイミド - 3 - プロモ - 2 - プロパノール 3.46 g を淡黄白色固体状化合物として得た。収率定量的。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 - 7.83 (2H, m), 7.79 - 7.74 (2H, m), 4.20 - 4.13 (1H, m), 3.99 - 3.84 (2H, m), 3.58 - 3.45 (2H, m), 3.13 (1H, bs)

15

(実施例 38) (S) - 2 - [(N - ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシランの製造 [化合物 (6) の製造]

実施例 19 と同様にして得られた酢酸 (S) - 2 - (N - ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 1 - (クロロメチル) エチル 2.43 g (8.45 mmol) をメタノール 25 ml に溶解させ、炭酸カリウム 2.50 g (17.00 mmol, 200 mol %) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 20 ml を加え、酢酸エチル 20 ml で抽出し、有機層を飽和食塩水 20 ml で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、真空乾燥して、粗生成物 1.75 g を得た。これを分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/トルエン = 1/1) により精製したところ、(S) - 2 - [(N - ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシラン 1.27 g を無色油状化合物として得た。収率 72%、光学純度 99.8% ee であった。

25

HPLC保持時間：5.0分

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.30 (5H, m),  
5.11 (2H, s), 5.00 (1H, bs), 3.65–3.59 (1H,  
m), 3.30–3.24 (1H, m), 3.15–3.05 (1H, m), 2  
5 . 79–2.77 (1H, m), 2.60–2.59 (1H, m)

(実施例39) (S)-2-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル  
] オキシランの製造 [化合物(6)の製造]

実施例20で得られた酪酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル) ア  
ミノ-1-(クロロメチル) エチル 168 mg (0.535 mmol) をメ  
タノール 2 ml に溶解させ、炭酸カリウム 90.2 mg (0.652 mm  
ol、120 mol%) を添加し、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化ア  
ンモニウム水溶液 5 ml を加え、酢酸エチル 10 ml で2回抽出し、全有機  
層を飽和食塩水 20 ml で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し  
て、減圧濃縮し、真空乾燥して、粗生成物 106 mg を得た。これを高速液体  
クロマトグラフィーにより分析したところ、93.2 mg の (S)-2-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル ] オキシランを含有していた。収  
率 84%、光学純度 99.7% ee であった。

20 (実施例40) (S)-2-[ (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル  
] オキシランの製造 [化合物(6)の製造]

実施例21で得られた安息香酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル)  
アミノ-1-(クロロメチル) エチル 133 mg (0.399 mmol)  
をメタノール 2 ml に溶解させ、炭酸カリウム 93.6 mg (0.677 m  
mol、170 mol%) を添加し、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化  
アンモニウム水溶液 5 ml を加え、酢酸エチル 10 ml で3回抽出し、全有  
機層を飽和食塩水 20 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機  
層を減圧濃縮し、真空乾燥して、粗生成物 154 mg を得た。これを高速液体

クロマトグラフィーにより分析したところ、111 mgの(S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランを含有していた。収率85%、光学純度99.3% eeであった。

5 (実施例41) (S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランの製造[化合物(6)の製造]

実施例28で得られた酢酸 (S)-2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(プロモメチル)エチル163 mg (0.490 mmol)をメタノール1.7 mlに溶解させ、炭酸カリウム72.0 mg (0.545 mmol、110mol%)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液2 mlを加え、酢酸エチル5 mlで2回抽出し、全有機層を飽和食塩水10 mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して、粗生成物85.0 mgを得た。これを高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、74.6 mgの(S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランを含有していた。収率73%、光学純度99.8% eeであった。

(実施例42) (S)-2-[(N-t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]オキシランの製造[化合物(6)の製造]

20 実施例29で得られた酢酸 (S)-2-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(クロロメチル)エチル567 mg (2.25 mmol)をメタノール6 mlに溶解させ、炭酸カリウム347 mg (2.48 mmol、110mol%)を添加し、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液10 mlを加え、酢酸エチル10 mlで3回抽出し、全有機層を飽和食塩水20 mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧濃縮し、真空乾燥して、白色結晶(S)-2-[(N-t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]オキシラン331 mgを得た。収率85%、光学純度99.3% eeであった。

HPLC分析条件；カラム：n a c a l a i C 8 4.6 mm I. D. × 250 mm、移動相：10 mM {NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> - Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>} 水溶液 (pH = 6.8) / アセトニトリル = 1 / 1 (vol / vol)、流速：1 ml / min、検出：UV 210 nm、カラム温度：40℃、注入量：10 μl

5 光学純度分析；カラム：CHIRALCEL OD-H 4.6 mm I. D. × 250 mm、移動相：n-ヘキサン / イソプロパノール = 95 / 5 (vol / vol)、流速：0.5 ml / min、検出：UV 210 nm、カラム温度：40℃、注入量：10 μl

HPLC保持時間：5.0分

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.77 (1H, bs), 3.57 - 3.53 (1H, m), 3.28 - 3.3.18 (1H, m), 3.10 - 3.09 (1H, m), 2.80 - 2.78 (1H, m), 2.61 - 2.59 (1H, m), 1.45 (9H, s)

15 (実施例43) (R) - 2 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシランの製造 [化合物(6)の製造]

実施例31と同様にして得られた酢酸 (R) - 2 - (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 1 - (クロロメチル) エチルのトルエン溶液 12.43 g (38.91 mmol) をメタノール 11 ml に溶解させ、1 mol / l ナトリウムメトキシド / メタノール溶液 42 ml (42 mmol, 108 mol %) を氷冷下で滴下した。滴下終了後 4.5 時間攪拌した。反応液に酢酸 0.3 ml を加えて反応を停止し、溶媒を減圧濃縮した。水 30 ml を加え、酢酸エチル 80 ml で抽出し、有機層を水 30 ml で洗浄した。有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、(R) - 2 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシランが収率 83 % で生成していることを確認した。  
25 引き続き、有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (展開溶媒；酢酸エチル / トルエン = 1 / 2) により精製したところ、(R) - 2 - [(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシラン 3.01 g を無色油状物として得

た。カラムクロマトグラフィーにより精製して得られた無色油状物を酢酸エチル  
：n-ヘキサン=1：10の混合溶媒から晶析して固体を得、さらに酢酸エチル  
：n-ヘキサン=1：5の混合溶媒から再晶析したところ、(R)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシラン2.83 gが白色固  
5 体として得られた。光学純度100% eeであった。

HPLC保持時間：5.0分

融点：30～31℃

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.30 (5H, m),  
5.11 (2H, s), 5.00 (1H, bs), 3.65–3.59 (1H,  
10 m), 3.30–3.24 (1H, m), 3.15–3.05 (1H, m), 2.  
.79–2.77 (1H, m), 2.60–2.59 (1H, m)

(実施例44) (R)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]  
]オキシランの製造[化合物(6)の製造]

15 実施例31と同様にして得られた酢酸 (R)-2-(N-ベンジルオキシカル  
ボニル)アミノ-1-(クロロメチル)エチルのトルエン溶液5.91 g (1  
7.6 mmol)をメタノール15 mlに溶解させ、炭酸カリウム2.45 g  
(17.6 mmol, 100 mol%)を添加し、氷冷下で5時間攪拌した。  
反応液に酢酸を1 ml加えて反応を停止し、溶媒を濃縮した。水 15 ml  
20 を添加し、酢酸エチル40 mlで抽出し、有機層を水15 mlで洗浄した。  
有機層の高速液体クロマトグラフィーによる分析から、(R)-2-[(N-ベ  
ンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランが収率90%で生成してい  
ることを確認した。

25 (実施例45) (S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]  
オキシランの製造[化合物(6)の製造]

実施例32で得られた(S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ  
-3-クロロ-2-プロパノール1.32 gをメタノール13 mlに溶解さ

せ、氷冷下に、炭酸カリウム 756 mg (5.47 mmol, 100 mol%) を添加し、同温度で 100 分攪拌した後、室温にてさらに 4 時間攪拌した。途中、室温での攪拌 1 時間後と 2 時間後に 76.2 mg (0.55 mmol, 10 mol%) と 75.3 mg (0.54 mmol, 10 mol%) の炭酸カリウムを追加した。反応液に酢酸 408.2 mg (6.8 mmol) を添加した後、不溶固体を濾別、酢酸エチル 10 ml で洗浄した。濾液を減圧濃縮して得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（溶出液：トルエン→ジエチルエーテル／ヘキサン＝1／10→ジエチルエーテル／ヘキサン＝1／2→ジエチルエーテル／ヘキサン＝1／1）、(S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシラン 1011.1 mg を無色油状化合物として得た。収率 90.1%。光学純度 100% ee。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.30 (5H, m), 5.11 (2H, s), 5.00 (1H, bs), 3.65–3.59 (1H, m), 3.30–3.24 (1H, m), 3.15–3.05 (1H, m), 2.79–2.77 (1H, m), 2.60–2.59 (1H, m)

(実施例 46) (S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシランの製造 [化合物 (6) の製造]

実施例 33 及び実施例 34 で得られた (S)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-3-ブロモ-2-プロパノール 250.3 mg と 371.6 mg を合わせ、メタノール 6 ml に溶解させ、室温下に、炭酸カリウム 343.6 mg (2.49 mmol, 115 mol%) を添加し、同温度で 30 分攪拌した。反応液に酢酸 166.7 mg (2.77 mmol) を添加した後、溶媒を減圧留去した。得られた濃縮物にジエチルエーテル 5 ml / ヘキサン 5 ml の混合溶媒を加え、不溶固体をシリカゲルの短カラムを通して濾過、固体及びシリカゲルをジエチルエーテル 5 ml / ヘキサン 5 ml の混合溶媒で 3 回洗浄した。濾液を減圧濃縮後、真空乾燥して、(S)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]オキシラン 389.8 mg を黄色油状化合物とし

て得た。収率 87.2%。光学純度 100% ee。

(実施例 47) (R)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル] オキシランの製造 [化合物 (6) の製造]

5 実施例 35 で得られた (R)-1-(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノ  
-3-クロロ-2-プロパノール 1018.5 mg をトルエン 13 ml に溶  
解させ、氷冷下に、60% 油性水素化ナトリウム 190.8 mg (4.77 m  
mo l、114 mo l%) を添加し、直ちに窒素雰囲気とした。同温度で 90 分  
10 攪拌した後、酢酸 34 mg (0.57 mmol) を添加して反応を停止した。  
。反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (溶出  
液: ヘキサン→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/5→ジエチルエーテル/ヘキ  
サン=1/3→ジエチルエーテル/ヘキサン=1/2→ジエチルエーテル/ヘキ  
サン=1/1)、(R)-2-[(N-ベンジルオキシカルボニル) アミノメチル]  
15 オキシラン 594.8 mg を黄色油状化合物として得た。収率 68.7%。光  
学純度 99.9% ee。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38–7.30 (5H, m),  
5.11 (2H, s), 5.00 (1H, bs), 3.65–3.59 (1H,  
m), 3.30–3.24 (1H, m), 3.15–3.05 (1H, m), 2.  
79–2.77 (1H, m), 2.60–2.59 (1H, m)

20

(実施例 48) (S)-2-(N-ベンゾイルアミノメチル) オキシランの製造  
[化合物 (6) の製造]

実施例 36 で得られた (S)-1-(N-ベンゾイルアミノ)-3-ブromo  
2-プロパノール 404.6 mg をメタノール 10 ml に溶解させ、氷冷下  
25 に、炭酸カリウム 225.1 mg (1.63 mmol、104 mo l%) を添  
加し、同温度で 2.5 時間攪拌した。途中、2 時間反応させた後に、反応加速の  
ため炭酸カリウム 50.8 mg (0.37 mmol、23 mo l%) を追加し  
た。さらに室温下に 1 時間攪拌した後、反応液に酢酸 2 滴を添加し、溶媒を減圧



留去した。得られた濃縮物に酢酸エチル 5 ml / ヘキサン 1.7 ml の混合溶媒を加え、不溶固体をシリカゲルの短カラムを通してすばやく濾過、固体及びシリカゲルを酢酸エチル 15 ml / ヘキサン 5 ml の混合溶媒で 2 回洗浄した。濾液を減圧濃縮後、真空乾燥して、(S) - 2 - (N - ベンゾイルアミノメチル) オキシラン 232.2 mg を橙黄色固体状化合物として得た。収率 83.6%。光学純度 100% ee。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 - 7.75 (2H, m), 7.56 - 7.40 (3H, m), 6.49 (1H, bs), 3.98 - 3.89 (1H, m), 3.58 - 3.48 (1H, m), 3.25 - 3.20 (1H, m), 2.85 - 2.81 (1H, m), 2.68 - 2.64 (1H, m)

(実施例 49) (R) - 2 - (フタルイミドメチル) オキシランの製造 [化合物 (6) の製造]

60% 油性水素化ナトリウム 269 mg (6.73 mmol, 196 mol %) をテトラヒドロフラン 10 ml に懸濁させ、実施例 37 で得られた (R) - 1 - フタルイミド - 3 - ブロモ - 2 - プロパノール 1023 mg を室温下一括添加し、直ちに窒素雰囲気とした。同温度で 18 時間攪拌した後、酢酸 249.1 mg (4.15 mmol) を酢酸エチル 10 ml に溶解した溶液を添加して反応を停止した。反応混合物に酢酸エチル 10 ml と水 20 ml を追加し、生成物を抽出、分液した。水層を酢酸エチル 20 ml でさらに 2 回抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮、真空乾燥して、淡黄白色固体を得た。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (溶出液: 塩化メチレン / ヘキサン = 1 / 2  $\rightarrow$  ジエチルエーテル / ヘキサン = 1 / 2  $\rightarrow$  ジエチルエーテル  $\rightarrow$  ジエチルエーテル / 塩化メチレン = 2 / 1)、(R) - 2 - (フタルイミドメチル) オキシラン 632.2 mg を白色固体状化合物として得た。収率 90.6%。光学純度 98.9% ee。

尚、光学純度分析は以下の条件で分析した。

カラム: CHIRALPAK AD-H 4.6 mm I. D.  $\times$  250 mm

移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール=90/10 (vol/vol)

流速：1.0 ml/min

検出：UV 254 nm

カラム温度：30 °C

5 注入量：3 µl

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90–7.85 (2H, m),  
7.78–7.72 (2H, m), 4.00–3.93 (1H, m), 3.85  
–3.78 (1H, m), 3.27–3.23 (1H, m), 2.83–2.7  
9 (1H, t), 2.71–2.67 (1H, m)

10

(実施例50) (R)-2-(フタルイミドメチル)オキシランの製造 [化合物  
(6)の製造]

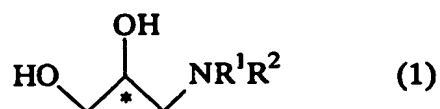
実施例37で得られた(R)-1-フタルイミド-3-ブロモ-2-プロパノ  
ール2.43 gをトルエン25 mlに懸濁させ、室温、窒素雰囲気下に28  
15 %ナトリウムメトキシドメタノール溶液2.16 g(11.2 mmol、13  
7mol%)を添加した。同温度で1.5時間攪拌した後、水25 mlを添加  
して反応を停止した。反応混合物を分液し、水層を酢酸エチル25 mlでさら  
に1回抽出し、全有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮、真空乾燥し  
て、(R)-2-(フタルイミドメチル)オキシラン0.94 gを微黄白色固  
20 体状化合物として得た。収率56.7%。光学純度98.9% ee。

#### 産業上の利用の可能性

本発明は、上述の構成よりなるので、農薬、医薬品等の製造中間体として有用  
な光学活性1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンを効率的、かつ工業的に  
25 有利に製造することができる。また、該光学活性エポキシプロパン製造のための  
新規合成中間体が提供される。

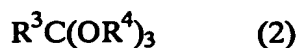
## 請求の範囲

1. 一般式 (1) :



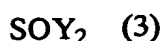
(式中、\*は不斉炭素原子を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ はそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、アシル系もしくはアロイル系のアミノ保護基、または $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ が一緒になってイミド系のアミノ保護基を表す。) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、

一般式 (2) :



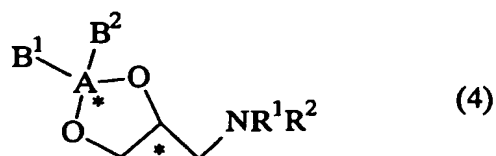
(式中、 $\text{R}^3$ は水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 6 ~ 10 のアリール基または置換されていてもよい炭素数 7 ~ 10 のアラルキル基を表し、 $\text{R}^4$ は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表す。) で表される化合物、

あるいは一般式 (3) :



(式中、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を表す。) で表される化合物と反応させ、

一般式 (4) :

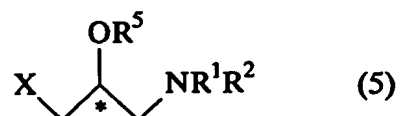


[式中、\*は不斉炭素原子または不斉硫黄原子を表し、Aは炭素原子または硫黄原子を表し、 $\text{B}^1$ は基 $\text{R}^3$  ( $\text{R}^3$ は前記と同一の意味を表す。) を、 $\text{B}^2$ は基 $\text{OR}^4$  ( $\text{R}^4$ は前記と同一の意味を表す。) を表すか、もしくは $\text{B}^1$ 、 $\text{B}^2$ が一緒になっ

て酸素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。]

で表される光学活性化合物を製造し、続いて開環させることにより、

一般式 (5) :



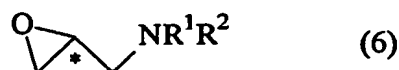
- 5 [式中、\*は不斉炭素原子を表し、Xはハロゲン原子を表し、 $R^5$ は基COR<sup>3</sup> ( $R^3$ は前記と同一の意味を表す。) または水素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。]

で表される光学活性化合物を製造し、

さらに塩基の存在下に開環させることよりなる、

10

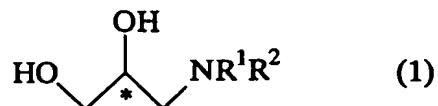
一般式 (6) :



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。)

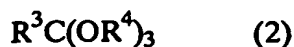
で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-エポキシプロパンの製造方法。

- 15 2. 一般式 (1) :



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ はそれぞれ相異なって、水素原子またはカルバメート系、アシル系もしくはアロイル系のアミノ保護基、または $R^1$ 、 $R^2$ が一緒になってイミド系のアミノ保護基を表す。) で表される光学活性 1-置換アミノ-2, 3-プロパンジオールを、

- 20 一般式 (2) :

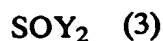


(式中、 $R^3$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数6～10のアリール基または置換されていてもよい炭素数7～10のアラルキル基を表し、 $R^4$ は炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で表される化合物、

5

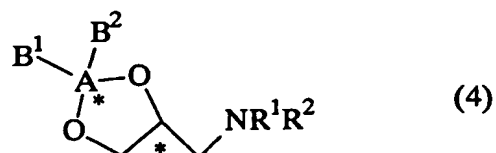
あるいは一般式(3)：



(式中、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を表す。)

で表される化合物と反応させ、

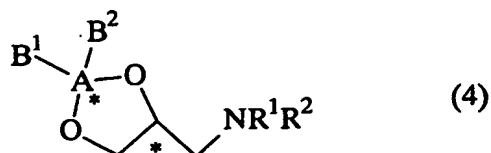
10 一般式(4)：



[式中、\*は不斉炭素原子または不斉硫黄原子を表し、Aは炭素原子または硫黄原子を表し、 $B^1$ は基 $R^3$  ( $R^3$ は前記と同一の意味を表す。)を、 $B^2$ は基 $OR^4$  ( $R^4$ は前記と同一の意味を表す。)を表すか、もしくは $B^1$ 、 $B^2$ が一緒になって酸素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。]

15 で表される光学活性化合物を製造する方法。

3. 一般式(4)：

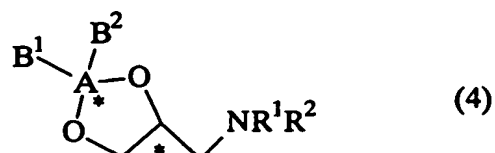


[式中、\*は不斉炭素原子または不斉硫黄原子を表し、Aは炭素原子または硫黄原子を表し、 $B^1$ は基 $R^3$  ( $R^3$ は前記と同一の意味を表す。)を、 $B^2$ は基 $OR^4$

( $R^4$ は前記と同一の意味を表す。)を表すか、もしくは $B^1$ 、 $B^2$ が一緒になって酸素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。]

で表される光学活性化合物。

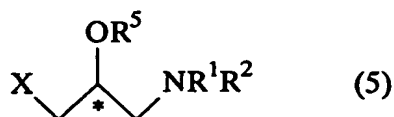
5 4. 一般式(4) :



[式中、\*は不斉炭素原子または不斉硫黄原子を表し、Aは炭素原子または硫黄原子を表し、 $B^1$ は基 $R^3$  ( $R^3$ は前記と同一の意味を表す。)を、 $B^2$ は基 $OR^4$  ( $R^4$ は前記と同一の意味を表す。)を表すか、もしくは $B^1$ 、 $B^2$ が一緒になって酸素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。]

10 で表される光学活性化合物を開環させることにより、

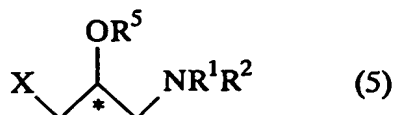
一般式(5) :



[式中、\*は不斉炭素原子を表し、Xはハロゲン原子を表し、 $R^5$ は基 $COR^3$  ( $R^3$ は前記と同一の意味を表す。)または水素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。]

15 で表される光学活性化合物を製造する方法。

5. 一般式(5) :



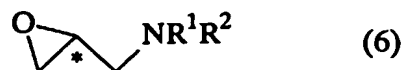
[式中、\*は不斉炭素原子を表し、Xはハロゲン原子を表し、 $R^5$ は基 $COR^3$  ( $R^3$ は前記と同一の意味を表す。)または水素原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同一の意味を表す。]

20

で表される光学活性化合物を製造し、

さらに塩基の存在下に閉環させることよりなる、

5 一般式 (6) :



(式中、\*は不斉炭素原子を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記と同一の意味を表す。)

で表される光学活性1-置換アミノ-2,3-エポキシプロパンの製造方法。

10

15

20

25